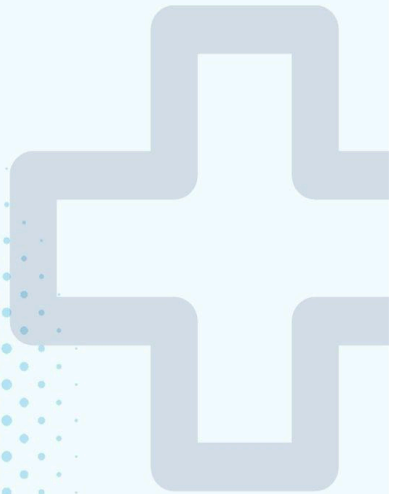


# TEMAS SELECTOS EN ONCOLOGÍA TOMO 3



## AUTORES:

Génesis Nicole Pezo Rodríguez  
Carlos Alejandro Fajardo Vargas  
José Iván Villavicencio Soledispa



**Temas Selectos en Oncología Tomo 3**

**Temas Selectos en Oncología Tomo 3**

Génesis Nicole Pezo Rodríguez

Carlos Alejandro Fajardo Vargas

José Iván Villavicencio Soledispa

**IMPORTANTE**

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-695-38-3

Una producción © Cuevas Editores SAS

Enero 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

[www.cuevaseditores.com](http://www.cuevaseditores.com)

**Editado en Ecuador - Edited in Ecuador**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

## **Índice:**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Índice:</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Prólogo</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Terapias dirigidas en el cáncer de mamá y toxicidades asociadas</b>  | <b>7</b>  |
| Génesis Nicole Pezo Rodríguez   | 7         |
| <b>Manejo Multimodal del Sarcoma de Ewing: Abordajes Quirúrgicos y Sistémicos.</b>                                      | <b>47</b> |
| Carlos Alejandro Fajardo Vargas   | 47        |
| <b>Abordaje Multidisciplinario del Cáncer de Pròstata Resistente a la Castraciòn Opciones Terapéuticas y Pronóstico</b> | <b>84</b> |
| José Iván Villavicencio Soledispa   | 84        |

## **Prólogo**

El *Temas Selectos en Oncología Tomo 3* aborda los avances más relevantes en el diagnóstico y tratamiento oncológico, brindando una visión integral y práctica para los profesionales comprometidos con la atención al paciente.

Agradecemos a los autores por su valiosa contribución, haciendo de esta obra una referencia indispensable en el campo de la oncología.

## **Terapias dirigidas en el cáncer de mamá y toxicidades asociadas**

*Génesis Nicole Pezo Rodríguez*

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Residente en Área de Emergencias, Clínica  
SurHospital

## **Definición**

Las terapias dirigidas en el cáncer de mama son tratamientos diseñados específicamente para atacar moléculas o vías biológicas involucradas en el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. A diferencia de la quimioterapia convencional, que afecta tanto a células normales como malignas, las terapias dirigidas se enfocan en características específicas de las células tumorales, lo que potencialmente reduce los efectos secundarios y mejora la eficacia [1,2].

Estas terapias incluyen inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales, inmunoterapias y agentes que interfieren en la señalización intracelular, como los inhibidores de CDK4/6, que bloquean el ciclo celular en tumores hormonales dependientes [2,3]. Por ejemplo, los medicamentos como trastuzumab y pertuzumab se dirigen al receptor HER2, una proteína sobreexpresada en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama [3,4].

La inmunoterapia también ha emergido como una opción clave en el tratamiento de cánceres de mama triple negativo. Agentes como atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel han mostrado eficacia al potenciar la respuesta inmune del cuerpo contra las células tumorales [5,6].

En resumen, las terapias dirigidas no solo han mejorado significativamente las tasas de supervivencia y calidad de vida de las pacientes, sino que también han ampliado el espectro de opciones terapéuticas disponibles, especialmente en cánceres de mama avanzados y metastásicos [3,7].

## Clasificación de las Terapias Dirigidas en el Cáncer de Mama

| Categoría                                  | Descripción   | Ejemplos  |
|--|---|---|
| <b>Terapias dirigidas al receptor HER2</b> | Actúan sobre el receptor HER2, inhibiendo su función y señalización.                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anticuerpos monoclonales:</b><br/>Trastuzumab, Pertuzumab</li> <li>- <b>Inhibidores de tirosina quinasa:</b> Lapatinib, Neratinib</li> <li>- <b>Conjugados anticuerpo-fármaco:</b><br/>Trastuzumab emtansina (T-DM1), Trastuzumab deruxtecan</li> </ul> |
| <b>Terapias dirigidas al eje hormonal</b>  | Enfocadas en la señalización hormonal de los tumores ER+/PR+.                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Moduladores del receptor de estrógeno:</b> Tamoxifeno</li> <li>- <b>Inhibidores de aromatasa:</b> Anastrozol, Letrozol</li> <li>- <b>Inhibidores de CDK4/6:</b> Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib</li> </ul>   |
| <b>Inmunoterapias</b>                      | Potencian la respuesta inmune para reconocer y eliminar células tumorales, especialmente en TNBC. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Inhibidores del punto de control inmunológico:</b><br/>Atezolizumab, Pembrolizumab</li> </ul>   |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Terapias dirigidas a alteraciones genómicas específicas</b> | Dirigidas a mutaciones genómicas específicas.                            | - <b>Inhibidores de PI3K:</b><br>Alpelisib<br>- <b>Inhibidores de PARP:</b><br>Olaparib, Talazoparib |
| <b>Terapias antiangiogénicas</b>                               | Bloquean la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimentan al tumor. | - Bevacizumab  |

*Esta tabla sintetiza las diferentes clases de terapias dirigidas en el cáncer de mama, destacando su mecanismo de acción, ejemplos representativos. Notas al Pie: Las terapias dirigidas al receptor HER2 incluyen medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica [1,3,4,7,9]. El eje hormonal es tratado con moduladores del receptor de estrógeno, inhibidores de aromatasa e inhibidores de CDK4/6 [2,3,4,5]. Las inmunoterapias han demostrado eficacia en pacientes con cáncer de mama triple negativo [5,6]. Los inhibidores de PI3K y PARP se utilizan en mutaciones genómicas específicas [9,10,11,12]. Las terapias antiangiogénicas, aunque menos comunes, son una opción en ciertos casos [1,13].*

## **Epidemiología**

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial y constituye una de las principales causas de muerte por cáncer femenino. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se diagnosticaron más de 2,3 millones de casos nuevos de cáncer de mama y se registraron aproximadamente 685.000 muertes relacionadas [1].

## **Ecuador**

En Ecuador, el cáncer de mama es el tumor más común en mujeres, representando aproximadamente el 30% de los nuevos casos de cáncer en esta población. Según el Registro Nacional de Tumores, la incidencia estimada es de 28 casos por cada 100.000 mujeres, con tasas más altas en la región costa y en mujeres entre los 45 y 65 años [2]. Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado un aumento en el diagnóstico de casos en etapas tempranas debido a mayores campañas de detección precoz.

## **Colombia**

En Colombia, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer femenino. Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), en 2020 se reportaron 15.509 casos nuevos de cáncer de mama, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 44,1 por cada 100.000 mujeres. La mortalidad fue de 4.411 casos, con una tasa ajustada de 11,8 por cada 100.000 mujeres [3]. Las regiones con mayor incidencia incluyen Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca, donde se concentran los principales centros de atención oncológica del país.

## **América del Norte y Europa**

En América del Norte, las tasas de incidencia de cáncer de mama son de las más altas a nivel mundial, alcanzando 84 casos por cada 100.000 mujeres en los Estados Unidos, en gran parte debido a una mayor detección temprana y factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como obesidad, consumo de alcohol y menor paridad [4]. En Europa, la incidencia varía entre los países del este y oeste, siendo más alta en Europa

occidental con tasas superiores a 90 casos por cada 100.000 mujeres [5].

### **Factores de Riesgo y Disparidades**

El incremento en la incidencia de cáncer de mama en países de ingresos medios, como Ecuador y Colombia, se relaciona con la transición epidemiológica y cambios en los estilos de vida. Sin embargo, en estas regiones, un porcentaje significativo de mujeres sigue siendo diagnosticado en etapas avanzadas debido a barreras de acceso a servicios de salud y limitaciones en programas de tamizaje [6].

En conclusión, aunque los datos de Ecuador y Colombia reflejan tasas más bajas en comparación con países desarrollados, la mortalidad sigue siendo elevada, subrayando la necesidad de fortalecer la detección temprana y el acceso a tratamientos efectivos en estas regiones.

### **Fisiopatología**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea caracterizada por alteraciones moleculares y celulares que conducen al desarrollo, crecimiento y diseminación de células tumorales. Estas alteraciones involucran mutaciones genéticas, desregulación de vías de señalización celular y modificaciones en el microambiente tumoral [1,2].

## **1. Alteraciones genéticas**

Las mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes juegan un papel crucial en la carcinogénesis mamaria:

- **Genes supresores de tumores:** Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 están asociadas con una alta predisposición al cáncer de mama. Estos genes normalmente participan en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga, y su pérdida de función resulta en acumulación de daños genéticos [2,3].
- **Oncogenes:** La amplificación del gen HER2 (ERBB2) es una alteración común en el 15-20%

de los cánceres de mama. Esta amplificación promueve la proliferación celular descontrolada mediante la activación de vías como PI3K/AKT y MAPK [3,4].

## **2. Desregulación hormonal**

El cáncer de mama hormonodependiente (receptores de estrógeno y/o progesterona positivos) representa aproximadamente el 70% de los casos. Los estrógenos estimulan la proliferación celular al unirse a sus receptores (ER), que actúan como factores de transcripción para genes relacionados con el ciclo celular [5]. Una producción desregulada de estrógenos o una sensibilidad aumentada a estas hormonas favorece el desarrollo tumoral [6].

## **3. Microambiente tumoral**

El microambiente tumoral incluye células estromales, células inmunes y matriz extracelular, que contribuyen al crecimiento y progresión del cáncer:

- **Células del estroma:** Los fibroblastos asociados al cáncer secretan factores de crecimiento y citocinas que promueven la angiogénesis y la invasión tumoral [7].
- **Células inmunes:** Algunos cánceres de mama, como los triple negativo, presentan un infiltrado de linfocitos T citotóxicos y macrófagos asociados al tumor. Estos pueden facilitar o inhibir el crecimiento tumoral dependiendo de la respuesta inmunitaria [8,9].

#### **4. Vías de señalización desreguladas**

La activación anómala de vías intracelulares es un sello distintivo del cáncer de mama:

- **Vía PI3K/AKT/mTOR:** Reguladora del crecimiento y supervivencia celular, frecuentemente activada por mutaciones en PIK3CA [10].
- **Ciclo celular:** En el cáncer de mama ER+, la desregulación del ciclo celular se ve favorecida

por la hiperactividad de CDK4/6, que promueve la transición de G1 a S [4].

## **5. Metástasis**

El cáncer de mama metastásico se disemina a través de la linfa y el torrente sanguíneo, afectando comúnmente huesos, hígado, pulmones y cerebro. Las células tumorales metastásicas desarrollan mecanismos que les permiten evadir la apoptosis, sobrevivir en la circulación y colonizar órganos distantes [11].

En resumen, el cáncer de mama resulta de interacciones complejas entre alteraciones genéticas, desregulación hormonal y contribuciones del microambiente tumoral, lo que da lugar a una enfermedad heterogénea con subtipos clínicos y moleculares diversos.

### **Cuadro Clínico**

El cuadro clínico del cáncer de mama es variable y depende de factores como la etapa clínica, el subtipo molecular y las características individuales de la paciente. Sin embargo, existen signos y síntomas

característicos que pueden orientar hacia su diagnóstico, así como manifestaciones específicas en casos avanzados o metastásicos [1,2].

## **1. Signos y síntomas locales**

- **Masa palpable:** Es el hallazgo más común, reportado en más del 80% de los casos. Las características sugestivas de malignidad incluyen bordes irregulares, dureza y fijación a planos profundos o superficiales [3].
- **Alteraciones cutáneas:** Cambios como piel de naranja (edema dérmico), ulceración o retracción de la piel pueden aparecer en estadios avanzados [4].
- **Secreción mamaria anormal:** La descarga sanguinolenta o serosa del pezón es otro signo relevante, aunque menos frecuente [2].
- **Alteraciones en el pezón:** Inversión reciente del pezón o cambios inflamatorios, como eritema o descamación, pueden estar presentes en casos

como el carcinoma ductal in situ o el carcinoma inflamatorio [5].

## **2. Signos y síntomas regionales**

- **Adenopatías axilares o supraclaviculares:** La presencia de ganglios linfáticos palpables, indoloros, firmes y móviles o fijados es indicativa de afectación regional [6].
- **Dolor en la mama:** Aunque infrecuente como síntoma inicial, el dolor puede estar presente en casos avanzados o inflamatorios [7].

## **3. Signos sistémicos y de enfermedad metastásica**

En casos avanzados, el cáncer de mama puede diseminarse a sitios distantes, causando síntomas sistémicos:

- **Huesos:** Dolor óseo o fracturas patológicas, secundarias a metástasis óseas [8].
- **Pulmones:** Disnea o tos persistente asociada a metástasis pulmonares [9].

- **Hígado:** Ictericia, hepatomegalia o dolor abdominal por metástasis hepáticas [9].
- **Sistema nervioso central:** Cefaleas, náuseas, vómitos o déficits neurológicos focales en casos de metástasis cerebrales [10].

#### **4. Manifestaciones específicas según subtipo**

- **Cáncer inflamatorio de mama:** Caracterizado por eritema difuso, calor, edema y engrosamiento de la piel, que pueden confundirse con procesos infecciosos [5].
- **Cáncer de mama triple negativo (TNBC):** Tiende a ser más agresivo, con rápido crecimiento tumoral y una mayor frecuencia de síntomas asociados a enfermedad avanzada [8].

#### **5. Asintomático**

En estadios iniciales, el cáncer de mama puede ser asintomático y detectarse únicamente mediante estudios de imagen, lo que resalta la importancia de los programas de tamizaje [4].

En conclusión, el cuadro clínico del cáncer de mama es diverso y abarca desde síntomas locales y regionales hasta manifestaciones sistémicas, dependiendo de la progresión de la enfermedad. La detección temprana y la evaluación adecuada de estos signos son fundamentales para un diagnóstico oportuno y un manejo eficaz.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en una combinación de evaluación clínica, estudios de imagen y procedimientos histopatológicos. Este enfoque multidisciplinario permite determinar la naturaleza del tumor, su extensión y características moleculares, fundamentales para planificar el tratamiento [1,2].

### **1. Historia clínica y examen físico**

- **Historia clínica:** Incluye antecedentes familiares de cáncer de mama o mutaciones genéticas (como BRCA1/2), exposición a factores de riesgo (terapia hormonal, menarquia temprana, menopausia tardía, entre otros) y síntomas como

masa palpable, secreción mamaria anormal o cambios en la piel [3].

- **Examen físico:** Implica la palpación cuidadosa de ambas mamas, ganglios linfáticos axilares y supraclaviculares. La identificación de masas, retracción de piel o pezón, y adenopatías es indicativa de posibles alteraciones malignas [4].

## **2. Estudios de imagen**

Los estudios de imagen son esenciales para la detección temprana y la evaluación de lesiones sospechosas.

- **Mamografía:** Es el método estándar de tamizaje y diagnóstico inicial. Detecta microcalcificaciones y masas sospechosas. La mamografía digital mejora la precisión en mujeres jóvenes o con mamas densas [5,6].
- **Ecografía mamaria:** Útil como complemento de la mamografía, especialmente en mujeres jóvenes o con lesiones palpables no visibles en la mamografía. Permite diferenciar lesiones sólidas de quísticas [7].

- **Resonancia magnética (RM):** Indicada en pacientes de alto riesgo (como portadoras de mutaciones BRCA1/2) y para evaluar la extensión tumoral prequirúrgica. También es útil en casos de mamas densas y para monitoreo de respuesta al tratamiento [8,9].

### **3. Biopsia**

El diagnóstico definitivo requiere la confirmación histológica mediante biopsia de la lesión.

- **Biopsia con aguja gruesa (core biopsy):** Es el método más utilizado, ya que proporciona suficiente tejido para análisis histológico y molecular [10].
- **Biopsia por aspiración con aguja fina (FNA):** Utilizada para evaluar ganglios linfáticos axilares sospechosos. Tiene menor sensibilidad para distinguir entre carcinoma in situ e invasivo [11].
- **Biopsia quirúrgica:** Reservada para casos en los que las técnicas percutáneas no son concluyentes [12].

#### **4. Estudios histopatológicos y moleculares**

La evaluación del tejido obtenido incluye:

- **Histopatología:** Determina el tipo histológico (ductal, lobulillar, otros) y el grado tumoral según la clasificación de Bloom-Richardson [13].
- **Receptores hormonales:** La inmunohistoquímica evalúa la expresión de receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR), que guían el tratamiento endocrino [14].
- **Receptor HER2:** La amplificación del gen HER2 se evalúa mediante inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ (FISH). Su estado es crucial para el uso de terapias dirigidas [15].
- **Ki-67:** Marcador de proliferación celular utilizado como factor pronóstico y predictivo [14].

#### **5. Estadificación**

La estadificación se realiza según el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis), lo que permite clasificar al

paciente en estadios del I al IV. Las pruebas de imagen para estadificación incluyen tomografía computarizada (TC), gammagrafía ósea y PET-CT en casos avanzados [10].

En conclusión, el diagnóstico del cáncer de mama combina la evaluación clínica, estudios de imagen y análisis histopatológicos, que juntos permiten una caracterización precisa del tumor y su extensión, esenciales para un manejo adecuado.

### **Diagnóstico Diferencial**

El diagnóstico diferencial del cáncer de mama incluye una variedad de condiciones benignas y malignas que pueden presentar signos y síntomas similares, como masas palpables, cambios cutáneos, secreción mamaria o dolor en la mama. Es esencial considerar estas entidades para evitar diagnósticos erróneos y tratamientos inadecuados [1,2].

## **1. Condiciones benignas de la mama**

- **Quistes mamarios:** Son lesiones benignas que pueden ser palpables y fluctuantes. A menudo se presentan en mujeres premenopáusicas y son fácilmente diferenciables mediante ultrasonido, que muestra una lesión anecoica con bordes bien definidos [3].
- **Fibroadenomas:** Tumores benignos sólidos, comunes en mujeres jóvenes. Son móviles, bien delimitados y suelen ser asintomáticos. La ecografía muestra una lesión sólida hipoeoica con bordes regulares [4].
- **Mastitis o absceso mamario:** Común en mujeres lactantes, se caracteriza por eritema, calor y dolor local. Puede confundirse con el cáncer inflamatorio de mama, pero la presencia de fiebre y pus en una punción es indicativa de infección [5].

- **Hiperplasia ductal atípica:** Es una proliferación epitelial benigna con cierto riesgo de progresión a carcinoma. Se detecta usualmente en biopsias realizadas por hallazgos mamográficos anormales [6].

## **2. Lesiones malignas no mamarias**

- **Cáncer metastásico en la mama:** Algunos tumores metastásicos, como el melanoma, el carcinoma pulmonar o el linfoma, pueden manifestarse como masas mamarias. La historia clínica y la inmunohistoquímica son claves para diferenciarlos del carcinoma primario de mama [7].
- **Linfoma mamario:** Puede presentarse como una masa palpable sin signos cutáneos asociados. La biopsia muestra células linfomatosas en lugar de las características del carcinoma ductal o lobulillar [8].

## **3. Condiciones dermatológicas**

- **Eczema del pezón:** Frecuentemente confundido con la enfermedad de Paget del pezón, el eczema está limitado a la piel superficial y responde bien a tratamientos tópicos con corticosteroides [9].
- **Enfermedad de Paget del pezón:** Se presenta como eritema, descamación y ulceración del pezón, asociado con carcinoma ductal subyacente. La biopsia confirma el diagnóstico [10].

#### **4. Alteraciones endocrinas**

- **Ginecomastia:** En hombres, la ginecomastia puede simular un cáncer de mama, pero generalmente se asocia a condiciones hormonales o al uso de ciertos medicamentos. La ecografía y la biopsia ayudan a diferenciar [11].

#### **5. Otras condiciones**

- **Necrosis grasa:** Lesión benigna asociada a trauma previo o cirugía, que puede presentarse como una masa dura. La mamografía muestra

calcificaciones características, y la biopsia confirma el diagnóstico [12].

- **Hematoma:** Secuela de traumatismo mamario que puede palparse como una masa fluctuante. Su resolución espontánea o mediante drenaje es indicativa de un proceso benigno [13].

### **Algoritmo diagnóstico**

El diagnóstico diferencial del cáncer de mama requiere una evaluación exhaustiva que incluya:

1. Historia clínica detallada.
2. Examen físico minucioso.
3. Estudios de imagen como mamografía, ultrasonido y resonancia magnética.
4. Confirmación histopatológica mediante biopsia [14].

En conclusión, una correcta diferenciación entre estas condiciones y el cáncer de mama asegura un manejo clínico adecuado y previene intervenciones innecesarias.

### **Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de mama varía según el estadio de la enfermedad, el subtipo molecular, las características del paciente y la presencia de metástasis. Incluye enfoques locales (cirugía y radioterapia) y sistémicos (terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas) [1,2].

## 1. Tratamientos locales

- **Cirugía:** Es la piedra angular en etapas tempranas.
  - *Tumorectomía (cirugía conservadora):* Indicada en tumores pequeños y accesibles. Se combina generalmente con radioterapia para reducir el riesgo de recurrencia [3].
  - *Mastectomía:* Requerida en casos de tumores grandes, multifocales o en pacientes con mutaciones BRCA1/2 [4].
  - *Biopsia del ganglio centinela:* Es el estándar para evaluar la afectación

ganglionar en tumores sin evidencia clínica de metástasis axilar [5].

- *Dissección axilar*: Indicada en casos con ganglios positivos [6].
- **Radioterapia**: Utilizada después de cirugía conservadora o mastectomía en casos de alto riesgo. Mejora la supervivencia local y reduce recurrencias [7].

## 2. Tratamientos sistémicos

- **Terapia hormonal**: Para pacientes con tumores positivos para receptores hormonales (ER+/PR+).
  - *Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM)*: Tamoxifeno, utilizado en mujeres premenopáusicas [8].
  - *Inhibidores de la aromatasas*: Letrozol, anastrozol y exemestano, preferidos en mujeres posmenopáusicas [9].
  - *Supresión ovárica*: A través de agonistas de GnRH o cirugía en pacientes premenopáusicas de alto riesgo [10].

- **Quimioterapia:** Indicada en tumores triple negativo (TNBC), HER2 positivos y casos avanzados con carga tumoral significativa.
  - Combinaciones comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina) y taxanos (paclitaxel) [11].
- **Terapias dirigidas:**
  - *Anti-HER2:* Trastuzumab y pertuzumab son estándares en tumores HER2 positivos [12].
  - *Inhibidores de tirosina quinasa:* Lapatinib y neratinib en enfermedad metastásica HER2 positiva [13].
  - *Inhibidores de CDK4/6:* Palbociclib, ribociclib y abemaciclib en tumores ER+/HER2- avanzados [14].
  - *Inhibidores de PI3K:* Alpelisib para tumores con mutaciones PIK3CA [15].
  - *Inhibidores de PARP:* Olaparib y talazoparib en pacientes con mutaciones BRCA [16].

- **Inmunoterapia:** Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para cáncer triple negativo metastásico con expresión de PD-L1 [17].

### **3. Manejo de enfermedad avanzada**

- En el cáncer de mama metastásico, el tratamiento tiene como objetivo prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.
- Se utilizan terapias dirigidas, hormonales, quimioterapia y radioterapia paliativa según las características del paciente y la localización de las metástasis [18].

### **4. Nuevas estrategias y ensayos clínicos**

- Las terapias basadas en inmunoterapia, anticuerpos conjugados y tecnologías como CAR-T cells están en investigación para mejorar las opciones de tratamiento en cánceres de mama avanzados y refractarios [19].

En resumen, el tratamiento del cáncer de mama requiere un enfoque personalizado basado en las características

moleculares del tumor y la condición general del paciente. Los avances en terapias dirigidas y estrategias sistémicas han mejorado significativamente el pronóstico y la calidad de vida en pacientes con esta enfermedad.

## **Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de mama varía según el estadio de la enfermedad, el subtipo molecular, las características del paciente y la presencia de metástasis. Incluye enfoques locales (cirugía y radioterapia) y sistémicos (terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas) [1,2].

### **1. Tratamientos locales**

- **Cirugía:** Es la piedra angular en etapas tempranas.
  - *Tumorectomía (cirugía conservadora):* Indicada en tumores pequeños y accesibles. Se combina generalmente con radioterapia para reducir el riesgo de recurrencia [3].

- *Mastectomía*: Requerida en casos de tumores grandes, multifocales o en pacientes con mutaciones BRCA1/2 [4].
- *Biopsia del ganglio centinela*: Es el estándar para evaluar la afectación ganglionar en tumores sin evidencia clínica de metástasis axilar [5].
- *Dissección axilar*: Indicada en casos con ganglios positivos [6].
- **Radioterapia**: Utilizada después de cirugía conservadora o mastectomía en casos de alto riesgo. Mejora la supervivencia local y reduce recurrencias [7].

## 2. Tratamientos sistémicos

- **Terapia hormonal**: Para pacientes con tumores positivos para receptores hormonales (ER+/PR+).
  - *Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM)*: Tamoxifeno, utilizado en mujeres premenopáusicas [8].

- *Inhibidores de la aromatasas*: Letrozol, anastrozol y exemestano, preferidos en mujeres posmenopáusicas [9].
- *Supresión ovárica*: A través de agonistas de GnRH o cirugía en pacientes premenopáusicas de alto riesgo [10].
- **Quimioterapia:** Indicada en tumores triple negativo (TNBC), HER2 positivos y casos avanzados con carga tumoral significativa.
  - Combinaciones comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina) y taxanos (paclitaxel) [11].
- **Terapias dirigidas:**
  - *Anti-HER2*: Trastuzumab y pertuzumab son estándares en tumores HER2 positivos [12].
  - *Inhibidores de tirosina quinasa*: Lapatinib y neratinib en enfermedad metastásica HER2 positiva [13].
  - *Inhibidores de CDK4/6*: Palbociclib, ribociclib y abemaciclib en tumores ER+/HER2- avanzados [14].

- *Inhibidores de PI3K*: Alpelisib para tumores con mutaciones PIK3CA [15].
- *Inhibidores de PARP*: Olaparib y talazoparib en pacientes con mutaciones BRCA [16].
- **Inmunoterapia**: Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para cáncer triple negativo metastásico con expresión de PD-L1 [17].

### **3. Manejo de enfermedad avanzada**

- En el cáncer de mama metastásico, el tratamiento tiene como objetivo prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.
- Se utilizan terapias dirigidas, hormonales, quimioterapia y radioterapia paliativa según las características del paciente y la localización de las metástasis [18].

### **4. Nuevas estrategias y ensayos clínicos**

- Las terapias basadas en inmunoterapia, anticuerpos conjugados y tecnologías como

CAR-T cells están en investigación para mejorar las opciones de tratamiento en cánceres de mama avanzados y refractarios [19].

En resumen, el tratamiento del cáncer de mama requiere un enfoque personalizado basado en las características moleculares del tumor y la condición general del paciente. Los avances en terapias dirigidas y estrategias sistémicas han mejorado significativamente el pronóstico y la calidad de vida en pacientes con esta enfermedad.

## **Pronóstico**

El pronóstico del cáncer de mama depende de múltiples factores, incluyendo el estadio al diagnóstico, el subtipo molecular, las características clínicas de la paciente y la respuesta al tratamiento. Gracias a los avances en la detección temprana y las terapias dirigidas, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado significativamente en las últimas décadas [1,2].

### **1. Factores pronósticos clínicos**

- **Estadio del tumor:** Es el factor más importante. En pacientes con enfermedad localizada, la tasa de supervivencia a 5 años supera el 90%, mientras que en enfermedad metastásica, esta tasa disminuye al 28% [3].
- **Tamaño tumoral y afectación ganglionar:** Tumores mayores de 2 cm y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales se asocian con peor pronóstico [4].
- **Edad:** Las mujeres jóvenes (<40 años) tienen peor pronóstico debido a tumores más agresivos, como el triple negativo, mientras que las mujeres mayores pueden presentar limitaciones para recibir tratamientos intensivos [5].

## 2. Factores pronósticos biológicos

- **Subtipo molecular:**
  - *Luminal A (ER+/PR+/HER2-):* Mejor pronóstico, con altas tasas de supervivencia y bajo riesgo de recurrencia [6].

- *Luminal B (ER+/PR+/HER2+ o alto Ki-67)*: Peor pronóstico que Luminal A debido a mayor proliferación celular [7].
- *HER2 positivo*: Prognosis mejorado significativamente con terapias dirigidas como trastuzumab y pertuzumab [8].
- *Triple negativo (TNBC)*: Peor pronóstico debido a su agresividad y la falta de terapias dirigidas específicas [9].
- **Expresión de Ki-67**: Un marcador de proliferación celular, donde valores altos (>20%) se asocian con mayor agresividad tumoral y peor pronóstico [7].
- **Mutaciones genéticas**: Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 están asociadas a un mayor riesgo de recurrencia y desarrollo de tumores secundarios [10].

### 3. Impacto del tratamiento

- **Detección temprana**: Los programas de tamizaje mejoran el pronóstico al detectar la

enfermedad en estadios iniciales, donde la tasa de curación es alta [3].

- **Terapias dirigidas:** La introducción de terapias específicas para HER2 positivo y la inmunoterapia en TNBC han mejorado significativamente la supervivencia [8,9].
- **Avances quirúrgicos:** La cirugía conservadora combinada con radioterapia tiene resultados similares a la mastectomía en términos de control local y supervivencia [11].

#### **4. Factores asociados a recurrencia y metástasis**

- **Recurrencia local y regional:** Más común en los primeros 5 años tras el tratamiento inicial, especialmente en tumores con receptores hormonales negativos [12].
- **Metástasis a distancia:** Afecta comúnmente huesos, pulmones, hígado y cerebro. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de metástasis es de aproximadamente 2-3 años, aunque puede ser mayor con tratamientos actuales [9,13].

## **5. Supervivencia global**

- Según datos globales, la supervivencia a 5 años es del 90% en países desarrollados, mientras que en países en desarrollo, donde el diagnóstico suele ser más tardío, esta cifra se reduce al 66% [14].
- La mortalidad ha disminuido significativamente en las últimas décadas debido a avances terapéuticos y estrategias de detección temprana [15].

En resumen, el pronóstico del cáncer de mama ha mejorado considerablemente gracias al diagnóstico temprano y las terapias innovadoras. Sin embargo, el estadio al diagnóstico y el subtipo molecular siguen siendo factores determinantes en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes.

## Referencias

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
2. Spring LM, Wander SA, Zangardi ML, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5):20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0893-2>
3. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
4. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-2121. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
5. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for advanced breast cancer: phase 3 MONARCH 2 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3781-3790. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00788>
6. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
7. Diéras V, Rugo HS, Schnell P, et al. Long-term pooled safety analysis of neratinib in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(5):761-766. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz051>

8. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-3149. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>
9. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
10. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
11. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):573-584. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932>
12. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):741-751. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213>
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
14. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer: BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1518-1530. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02964>

15. Cristofanilli M, DeMichele A, Giorgetti C, et al. Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus letrozole in estrogen receptor–positive, HER2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2. *Clin Cancer Res.* 2020;26(16):4268-4275. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3850>

## **Manejo Multimodal del Sarcoma de Ewing: Abordajes Quirúrgicos y Sistémicos.**

*Carlos Alejandro Fajardo Vargas*

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General en Funciones Hospitalarias,  
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

## **Definición**

El Sarcoma de Ewing es un tumor maligno de origen mesenquimal que afecta principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Es el segundo tumor óseo más frecuente en este grupo etario, después del osteosarcoma [1]. Este tipo de sarcoma se caracteriza por la presencia de células pequeñas y redondas con un alto grado de agresividad, y su origen está asociado a translocaciones genéticas, como la translocación  $t(11;22)(q24;q12)$ , que genera el gen de fusión EWS-FLI1 [2,3].

El Sarcoma de Ewing puede localizarse en cualquier hueso, siendo más común en los huesos largos, la pelvis y las costillas. También puede presentarse en tejidos blandos (extraóseo), aunque es menos frecuente [4,5]. Debido a su naturaleza agresiva, esta enfermedad tiende a presentar metástasis a distancia, especialmente en los pulmones, la médula ósea y otros huesos, al momento del diagnóstico en un porcentaje significativo de los casos [6].

El manejo multimodal del Sarcoma de Ewing incluye estrategias terapéuticas combinadas, como quimioterapia sistémica, cirugía, y radioterapia, diseñadas para controlar la enfermedad local y erradicar las micrometástasis [7]. Este enfoque integral ha mejorado significativamente la supervivencia, que puede superar el 70% en casos localizados cuando se administra un tratamiento óptimo [8,9].

A pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico sigue siendo desfavorable en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente. Esto subraya la importancia de continuar investigando nuevas estrategias terapéuticas, como inmunoterapias y tratamientos dirigidos, para mejorar los resultados en este grupo de pacientes [10,11].

### **Clasificación**

El Sarcoma de Ewing es una neoplasia heterogénea que se clasifica según su localización anatómica, el tipo histológico y las características moleculares asociadas. Esta clasificación es fundamental para determinar el

enfoque terapéutico y el pronóstico de los pacientes [1,2].

## **1. Clasificación anatómica**

- **Sarcoma de Ewing óseo:** Es el subtipo más común, que afecta principalmente los huesos largos (fémur, tibia, húmero), la pelvis y las costillas. Representa aproximadamente el 85% de los casos [3,4].
- **Sarcoma de Ewing extraóseo:** Localizado en tejidos blandos sin compromiso óseo primario. Suele afectar las extremidades, la pelvis y el retroperitoneo. Representa alrededor del 15% de los casos y tiene características clínicas similares al sarcoma óseo [4,5].
- **Sarcoma de Ewing metastásico:** Se caracteriza por la diseminación a distancia al momento del diagnóstico, comúnmente a pulmones, huesos y médula ósea. Este subtipo tiene un pronóstico más desfavorable [6].

## **2. Clasificación histológica**

- **Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET):** Se considera parte del espectro del Sarcoma de Ewing. Estas lesiones presentan diferenciación neural más evidente en el análisis histológico, aunque comparten la misma translocación genética característica [7].
- **Sarcoma indiferenciado de células pequeñas y redondas:** Caracterizado por la falta de diferenciación específica en el tejido tumoral. Es el patrón histológico más común en el Sarcoma de Ewing [8].

### **3. Clasificación molecular**

La identificación de alteraciones genéticas específicas es crucial para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento:

- **Translocación t(11;22)(q24;q12):** Presente en aproximadamente el 85% de los casos. Genera el gen de fusión EWS-FLI1, responsable de la transformación oncogénica [9].

- **Otras translocaciones:** Incluyen t(21;22)(q22;q12) (EWS-ERG) y otras fusiones menos comunes que implican genes de la familia EWS o FUS. Estas translocaciones también conducen a la activación de vías de señalización pro-oncogénicas [10].

#### 4. Clasificación por estadio

Según el sistema TNM (Tumor, Ganglios, Metástasis) y los criterios de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC):

- *Estadio localizado:* Tumor confinado al sitio primario y tejidos circundantes.
- *Estadio metastásico:* Presencia de metástasis a distancia en pulmones, huesos o médula ósea al momento del diagnóstico.
- *Recurrencia:* Reaparición de la enfermedad después del tratamiento inicial, con metástasis locales o a distancia [11].

#### 5. Clasificación según respuesta al tratamiento

- **Buena respuesta:** Definida por una necrosis tumoral superior al 90% después de quimioterapia neoadyuvante.
- **Mala respuesta:** Necrosis tumoral menor al 90%, asociada a peor pronóstico [12].

En resumen, la clasificación del Sarcoma de Ewing por localización, histología, alteraciones moleculares y respuesta al tratamiento permite personalizar el manejo terapéutico y establecer un pronóstico adecuado para los pacientes.

## **Epidemiología**

El Sarcoma de Ewing es una neoplasia rara que representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres infantiles y el 10-15% de los tumores óseos malignos en niños y adolescentes. Su incidencia, distribución por edad, género y factores raciales varían, lo que subraya su heterogeneidad epidemiológica [1,2].

### **1. Incidencia global**

- La incidencia anual del Sarcoma de Ewing es de aproximadamente 1-3 casos por millón de habitantes en la población general. En niños y adolescentes, la tasa aumenta a 9-10 casos por millón [3].
- Es más común en adolescentes y adultos jóvenes, con un pico de incidencia entre los 10 y 20 años de edad. Es extremadamente raro en menores de 5 años y adultos mayores de 30 años [4].

## **2. Distribución por género**

- Existe una ligera predominancia en hombres, con una relación hombre:mujer de aproximadamente 1.2:1 [5].
- En mujeres, se observa una mayor proporción de casos metastásicos al momento del diagnóstico, lo que puede influir en el pronóstico [6].

## **3. Distribución racial**

- La incidencia del Sarcoma de Ewing es significativamente mayor en individuos de origen caucásico en comparación con otras poblaciones.
  - Es muy raro en personas de ascendencia africana o asiática, donde la incidencia es menos del 1% de los casos reportados [7,8].
- Se desconoce la causa exacta de esta disparidad racial, aunque podría estar relacionada con factores genéticos y ambientales [9][19][20].

#### **4. Situación en América Latina**

- En países como Ecuador y Colombia, el Sarcoma de Ewing representa un porcentaje significativo de los tumores óseos infantiles, aunque su incidencia precisa no está bien documentada debido a limitaciones en los registros de cáncer [10].
- En estudios realizados en centros de referencia en América Latina, se ha reportado que entre el 10-20% de los pacientes son diagnosticados con

enfermedad metastásica, una cifra comparable a la de países desarrollados [11].

## **5. Factores de riesgo y presentación**

- Aunque no se han identificado factores ambientales o hereditarios claros, algunas investigaciones sugieren una posible asociación con anomalías genéticas preexistentes o exposición prenatal a carcinógenos [12].
- Alrededor del 25% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, siendo los pulmones, los huesos y la médula ósea los sitios más comunes [13].

## **6. Pronóstico según epidemiología**

- En los últimos años, los avances en los tratamientos multimodales han mejorado significativamente las tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad localizada, alcanzando el 70-80% en cinco años [14].

- Sin embargo, los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico tienen tasas de supervivencia a cinco años de apenas el 20-30% [15].

En resumen, el Sarcoma de Ewing es un tumor raro, pero de gran relevancia clínica, especialmente en poblaciones jóvenes. Su epidemiología refleja disparidades significativas por raza y región, lo que subraya la importancia de fortalecer los registros oncológicos y los programas de tratamiento multimodal en regiones como América Latina.

### **Fisiopatología**

El Sarcoma de Ewing es una neoplasia maligna de células pequeñas y redondas que surge del tejido mesenquimal. Su fisiopatología está dominada por alteraciones genéticas específicas que conducen a una proliferación descontrolada, resistencia a la apoptosis, y un microambiente tumoral que favorece el crecimiento y la diseminación metastásica [1,2].

## **1. Alteraciones genéticas**

- **Translocación t(11;22)(q24;q12):** Es la característica molecular más común del Sarcoma de Ewing, presente en aproximadamente el 85% de los casos. Esta translocación genera el gen de fusión **EWS-FLI1**, que actúa como un factor de transcripción aberrante. Este gen regula de manera descontrolada la expresión de genes implicados en la proliferación celular, la angiogénesis y la evasión del sistema inmune [3,4].
- **Otras translocaciones:** Incluyen **EWS-ERG** y fusiones raras con otros miembros de la familia ETS. Estas también contribuyen a la oncogénesis, aunque son menos frecuentes [5].
- Estas alteraciones genéticas no solo inician la formación del tumor, sino que también afectan su comportamiento agresivo y su respuesta al tratamiento [6].

## **2. Microambiente tumoral**

- **Angiogénesis:** El Sarcoma de Ewing induce la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de factores como el VEGF, lo que permite un rápido crecimiento tumoral y facilita la diseminación metastásica [7].
- **Inflamación crónica:** El microambiente tumoral contiene células inmunes como macrófagos y linfocitos, que pueden ser modulados por el tumor para favorecer la proliferación y la invasión [8].
- **Interacción con la matriz extracelular:** Las células tumorales modifican la matriz extracelular para facilitar la invasión y migración a otros tejidos. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) juegan un papel crucial en este proceso [9].

### **3. Mecanismos de proliferación y evasión**

- **Resistencia a la apoptosis:** El gen de fusión EWS-FLI1 regula negativamente los mecanismos

proapoptóticos, como la vía p53, y activa vías antiapoptóticas como la de BCL-2 [10].

- **Proliferación celular descontrolada:** La activación de vías de señalización oncogénicas como PI3K/AKT/mTOR y Wnt contribuye al crecimiento celular desregulado y a la resistencia a la terapia [11].

#### **4. Diseminación metastásica**

- El Sarcoma de Ewing tiene una alta propensión a la metástasis, particularmente hacia los pulmones, los huesos y la médula ósea. Este proceso es facilitado por la activación de genes relacionados con la movilidad celular, como las cadherinas y las integrinas [12].
- Las células tumorales adoptan un fenotipo invasivo que les permite evadir el sistema inmune, sobrevivir en la circulación y colonizar tejidos distantes [13].

#### **5. Influencia del huésped**

- **Edad y crecimiento óseo:** La alta incidencia en adolescentes se asocia con el crecimiento rápido del hueso, lo que podría proporcionar un entorno favorable para el desarrollo tumoral [14].
- **Factores genéticos:** Aunque no se han identificado predisposiciones hereditarias claras, algunos estudios sugieren una susceptibilidad genética en ciertas poblaciones, como individuos caucásicos [15].

En resumen, la fisiopatología del Sarcoma de Ewing combina alteraciones genéticas clave con un microambiente tumoral que promueve la proliferación, la invasión y la diseminación metastásica. Estos mecanismos subyacentes explican su comportamiento agresivo y resaltan la importancia de un enfoque multimodal en su manejo.

### **Cuadro Clínico**

El cuadro clínico del Sarcoma de Ewing es variable y depende de factores como la localización del tumor, su tamaño, la extensión de la enfermedad y la presencia de

metástasis. En general, los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo que a menudo retrasa el diagnóstico [1,2].

## **1. Síntomas locales**

- **Dolor óseo:** Es el síntoma más común, presente en más del 80% de los casos. Inicialmente puede ser intermitente y leve, pero progresa a un dolor constante y severo [3].
- **Masa palpable:** Frecuente en tumores superficiales, que puede acompañarse de calor local, enrojecimiento o sensibilidad al tacto. Las masas profundas pueden pasar desapercibidas hasta que alcanzan un tamaño significativo [4].
- **Inflamación o edema:** Suele observarse en lesiones cercanas a articulaciones, lo que puede limitar la movilidad y confundirse con procesos inflamatorios o infecciosos [5].

## **2. Síntomas sistémicos**

- **Fiebre:** Puede ser un síntoma inespecífico en etapas avanzadas y a menudo se confunde con infecciones [6].
- **Pérdida de peso:** Aunque menos común, puede presentarse en casos avanzados, junto con fatiga y malestar general [7].
- **Anemia:** En pacientes con afectación de la médula ósea, lo que puede contribuir a la fatiga y debilidad general [8].

### **3. Síntomas según la localización**

- **Extremidades (huesos largos):** Dolor y limitación funcional, que puede confundirse con lesiones deportivas o inflamatorias [4].
- **Pelvis:** Los síntomas suelen ser inespecíficos, como dolor lumbar o pélvico, y a menudo se diagnostican en etapas avanzadas debido a la dificultad de identificar masas en esta región [9].
- **Tórax (costillas):** Dolor torácico, dificultad para respirar o tos debido a la afectación pleural o pulmonar [10].

- **Columna vertebral:** Puede causar dolor localizado, síntomas neurológicos (como debilidad o parestesias) y, en casos graves, compresión medular [11].

#### **4. Manifestaciones en enfermedad metastásica**

- En aproximadamente el 25% de los casos, el Sarcoma de Ewing se diagnostica con metástasis, principalmente en pulmones, huesos y médula ósea [12].
- **Pulmones:** Disnea, hemoptisis o infecciones respiratorias recurrentes.
- **Huesos:** Dolor óseo difuso, fracturas patológicas o debilidad esquelética.
- **Médula ósea:** Pancitopenia, fatiga severa y susceptibilidad a infecciones [13].

#### **5. Presentación en niños y adolescentes**

- En estos grupos, los síntomas iniciales a menudo se confunden con lesiones benignas, como traumatismos o infecciones. Esto puede llevar a

un retraso en el diagnóstico, lo que subraya la necesidad de una evaluación exhaustiva ante síntomas persistentes [14].

En conclusión, el Sarcoma de Ewing presenta un cuadro clínico dominado por dolor, masas locales y, en casos avanzados, síntomas sistémicos o relacionados con metástasis. La inespecificidad de los síntomas iniciales resalta la importancia de una alta sospecha clínica para un diagnóstico oportuno.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico del Sarcoma de Ewing se basa en un enfoque multidisciplinario que incluye la evaluación clínica, estudios de imagen y análisis histopatológicos y moleculares. Este enfoque permite diferenciar esta neoplasia de otras lesiones óseas o de tejidos blandos y planificar un tratamiento adecuado [1,2].

### **1. Evaluación clínica**

- **Historia clínica:** Es importante investigar la presencia de dolor óseo persistente, masa

palpable y síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso. También se deben considerar antecedentes de traumatismos, infecciones o enfermedades malignas previas [3].

- **Examen físico:** Se busca identificar masas dolorosas, inflamación local o limitación funcional, dependiendo de la localización del tumor [4].

## **2. Estudios de imagen**

Los estudios de imagen son esenciales para la detección inicial, caracterización y estadificación de la enfermedad:

- **Radiografía:** Suele ser la prueba inicial. En el Sarcoma de Ewing, las radiografías muestran una lesión lítica, con destrucción ósea, y un patrón característico de reacción perióstica en "capas de cebolla" [5].
- **Resonancia magnética (RM):** Es el método de elección para evaluar la extensión local del

tumor, compromiso de tejidos blandos y relaciones con estructuras neurovasculares [6].

- **Tomografía computarizada (TC):** Útil para identificar metástasis pulmonares o lesiones óseas no visibles en radiografías [7].
- **Gammagrafía ósea o PET-CT:** Evaluación de la extensión metastásica en huesos y tejidos blandos. El PET-CT también permite monitorizar la respuesta al tratamiento [8].

### **3. Confirmación histopatológica**

- **Biopsia:** Es obligatoria para confirmar el diagnóstico. Se prefiere la biopsia con aguja gruesa (core biopsy) por su alta precisión diagnóstica y bajo riesgo de complicaciones [9].
- **Histología:** El Sarcoma de Ewing se caracteriza por células pequeñas, redondas y uniformes con un alto índice mitótico. Las tinciones inmunohistoquímicas, como CD99, son útiles para su identificación [10].

### **4. Análisis molecular**

- La confirmación diagnóstica incluye la detección de alteraciones genéticas características, como la translocación **t(11;22)(q24;q12)**, que genera el gen de fusión **EWS-FLI1** [11].
- Estas alteraciones se identifican mediante técnicas como:
  - *RT-PCR* (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa).
  - *FISH* (hibridación fluorescente in situ) [12].

## **5. Estadificación**

La estadificación se realiza para determinar la extensión de la enfermedad:

- **Pruebas de imagen complementarias:** TC de tórax, gammagrafía ósea o PET-CT para evaluar metástasis pulmonares, óseas o en médula ósea.
- **Aspirado y biopsia de médula ósea:** Indicados para descartar infiltración en casos avanzados [13].

## **6. Diagnóstico diferencial**

El Sarcoma de Ewing debe diferenciarse de otras entidades con características similares, como:

- Osteomielitis crónica.
- Linfoma óseo primario.
- Osteosarcoma.
- Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) [14].

En conclusión, el diagnóstico del Sarcoma de Ewing requiere una evaluación clínica detallada, estudios de imagen avanzados y confirmación histopatológica y molecular. La detección oportuna es clave para mejorar el pronóstico mediante un tratamiento multimodal.

## **Tratamiento**

El manejo del Sarcoma de Ewing requiere un enfoque multimodal que combina quimioterapia, cirugía y/o radioterapia. Este enfoque integral tiene como objetivo tratar tanto la enfermedad local como las micrometástasis, mejorando la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes [1,2,18.19].

## 1. Quimioterapia

- **Quimioterapia neoadyuvante (inductora):**
  - Se administra antes de la cirugía o radioterapia con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y tratar las micrometástasis.
  - Los esquemas comunes incluyen combinaciones de **vincristina, doxorrubicina, ifosfamida, etopósido y ciclofosfamida** [3,4].
  - La quimioterapia intensificada (interval-compressed chemotherapy) ha demostrado mejorar los resultados en pacientes con enfermedad localizada [5].
- **Quimioterapia adyuvante:**
  - Se administra después de la terapia local para prevenir la recurrencia.

- Los mismos fármacos de la terapia neoadyuvante suelen ser utilizados durante 6-12 meses [6].
- **Quimioterapia para enfermedad metastásica o recurrente:**
  - Se utilizan esquemas basados en agentes como **irinotecán** y **temozolomida** en combinación con tratamientos estándar [7].
  - En pacientes con mutaciones específicas, se están explorando terapias dirigidas.

## **2. Tratamiento quirúrgico**

- **Cirugía primaria:**
  - Es la opción preferida para el control local cuando la resección completa es posible, especialmente en tumores localizados en extremidades.
  - La cirugía conservadora (resección amplia) es ideal para preservar la función

del miembro, mientras que la amputación se reserva para casos con afectación neurovascular o fracturas patológicas [8].

- **Reconstrucción funcional:**
  - Se utilizan técnicas de reconstrucción, como injertos óseos y prótesis, para mantener la función del miembro afectado [9].
  - La **rotoplastia** es una opción en casos seleccionados [10].

### **3. Radioterapia**

- Es una alternativa o complemento en el control local, especialmente en tumores no resecables o donde la resección quirúrgica no es completa.
- **Radioterapia radical:** Indicada en pacientes con tumores primarios no resecables o que rechazan la cirugía.

- **Radioterapia adyuvante:** Indicada en márgenes positivos tras cirugía o en casos de enfermedad residual.
- **Dosis y técnicas:** Las dosis recomendadas oscilan entre 45-60 Gy, dependiendo de la localización y el tamaño del tumor. Se prefieren técnicas avanzadas como la radioterapia conformada o la IMRT para minimizar el daño a tejidos normales [11].

#### **4. Nuevas terapias dirigidas**

- **Inmunoterapia:**
  - En pacientes con enfermedad refractaria o metastásica, se están investigando inhibidores de PD-1/PD-L1 (como pembrolizumab) y vacunas personalizadas basadas en neoantígenos [12].
- **Terapias basadas en genética:**

- Terapias dirigidas contra el gen de fusión **EWS-FLI1** y las vías asociadas están en desarrollo [13].
- **Anticuerpos conjugados:** Terapias como la combinación de anticuerpos monoclonales y agentes citotóxicos ofrecen resultados prometedores en ensayos clínicos [14].

## **5. Manejo de metástasis**

- **Pulmones:** La metastasectomía pulmonar, combinada con quimioterapia, puede mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar limitada [15].
- **Huesos:** Radioterapia local o procedimientos quirúrgicos pueden ser necesarios para estabilizar fracturas o aliviar el dolor [16].

## **6. Ensayos clínicos y estrategias futuras**

- Los pacientes con enfermedad refractaria o recurrente deben ser considerados para ensayos clínicos que evalúen nuevas combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas [17].

En resumen, el tratamiento del Sarcoma de Ewing es altamente personalizado, combinando modalidades terapéuticas según la extensión de la enfermedad, la respuesta inicial y las características del paciente. Los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia ofrecen esperanza para mejorar los resultados en casos avanzados y refractarios.

### **Pronóstico**

El pronóstico del Sarcoma de Ewing depende de varios factores, como el estadio al diagnóstico, la respuesta al tratamiento, las características moleculares del tumor y la presencia de metástasis. Aunque los avances en los enfoques multimodales han mejorado significativamente la supervivencia, el pronóstico sigue siendo variable [1,2].

## **1. Factores pronósticos clave**

- **Estadio de la enfermedad:**
  - En enfermedad localizada, la tasa de supervivencia a 5 años alcanza el **70-80%** cuando se administra tratamiento multimodal adecuado [3].
  - En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, la supervivencia a 5 años se reduce drásticamente al **20-30%**, siendo los pulmones y los huesos los sitios más comunes de diseminación [4].
- **Respuesta al tratamiento:**
  - Una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (necrosis tumoral >90%) está asociada a un mejor pronóstico [5].
  - Los márgenes quirúrgicos negativos tras la resección también contribuyen a una mayor supervivencia [6].
- **Localización del tumor:**

- Tumores localizados en extremidades tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellos en la pelvis, debido a la posibilidad de resección quirúrgica completa [7].
- **Edad y género:**
  - Los pacientes más jóvenes (<15 años) tienen mejores tasas de supervivencia que los adultos [8].
  - El género no parece influir significativamente en el pronóstico [9].

## **2. Supervivencia según estadificación**

- **Enfermedad localizada:**
  - Con tratamiento estándar (quimioterapia, cirugía/radioterapia), la supervivencia libre de enfermedad es del **60-70%** [10].
- **Enfermedad metastásica:**
  - La supervivencia depende del sitio de las metástasis:

- Pulmones: 30-40%.
- Huesos o médula ósea: 20-25%  
[11].
- Los pacientes con múltiples sitios metastásicos tienen peor pronóstico.
- **Recaída:**
  - Los pacientes con recaída local tienen mejor pronóstico que aquellos con recaída sistémica. La supervivencia a largo plazo tras la recaída es inferior al 20% [12].

### **3. Impacto de nuevas terapias**

- Las terapias dirigidas e inmunoterapias están mostrando resultados prometedores, especialmente en casos avanzados o refractarios.
- Los inhibidores de vías específicas (como la señalización de **EWS-FLI1**) y los anticuerpos monoclonales están en ensayos clínicos y podrían mejorar las tasas de supervivencia en el futuro [13,14].

#### **4. Calidad de vida y secuelas**

- **Secuelas del tratamiento:**
  - Los pacientes pueden experimentar complicaciones a largo plazo, como disfunción cardíaca (por antraciclinas), problemas de fertilidad y fracturas patológicas [15].
- **Rehabilitación:** Es fundamental incluir programas de rehabilitación física y psicológica para mejorar la calidad de vida, especialmente en pacientes con amputaciones o discapacidades funcionales [16].

#### **5. Estrategias para mejorar el pronóstico**

- La detección temprana y el acceso a tratamientos multidisciplinarios son fundamentales.
- La participación en ensayos clínicos puede ofrecer acceso a terapias innovadoras para

pacientes con enfermedad avanzada o recurrente [17].

## **Conclusión**

El pronóstico del Sarcoma de Ewing ha mejorado significativamente en las últimas décadas gracias a los avances en quimioterapia y abordajes quirúrgicos. Sin embargo, sigue siendo un desafío en casos metastásicos o recurrentes. Las nuevas estrategias terapéuticas y la investigación en terapias dirigidas ofrecen esperanzas de mejorar los resultados a largo plazo

## **Referencias**

1. **Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al.** Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3036-3046.
2. **Balamuth NJ, Womer RB.** Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):184-192.
3. **Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, et al.** Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodal therapy: a report from the

- Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(3):334-338.
4. **Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al.** Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1818-1829.
  5. **Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al.** Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol*. 2003;14(11):1654-1659.
  6. **Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al.** Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694-701.
  7. **Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al.** Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2536-2541.
  8. **Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al.** Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):168-177.
  9. **Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, et al.** Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014;260(3):416-422.
  10. **Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al.** Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol*. 2007;18(4):677-684.
  11. **Womer RB, West DC, Krailo MD, et al.** Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the

- Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148-4154.
12. **Casey DL, Wexler LH, Meyers PA, et al.** Radiation for bone metastases in Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):445-449.
  13. **Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, et al.** Amputation or rotationplasty: functional outcome in patients with lower extremity sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(1):52-60.
  14. **Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Prog Clin Biol Res*. 1991;358:295-306.
  15. **Craft AW, Cotterill SJ, Malcolm AJ, et al.** Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: the Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3628-3633.
  16. **Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al.** Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. *Cancer*. 1988;61(1):23-32.
  17. **Bielack SS, Wulff B, Delling G, et al.** Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(1):6-12.
  18. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):168-177.
  19. GLOBOCAN 2020. Cancer statistics: Ewing sarcoma. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>.
  20. National Cancer Institute. Ewing sarcoma statistics. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.



**Abordaje Multidisciplinario del  
Cáncer de Pròstata Resistente a la  
Castración Opciones Terapéuticas y  
Pronóstico**

*José Iván Villavicencio Soledispa*

Universidad Tecnológica Indoamérica

Docente Carrera de Medicina

Oncólogo Clínico

## **Definición**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una forma avanzada de cáncer de próstata en la que la enfermedad progresa a pesar de niveles supresores de testosterona, definidos como  $\leq 50$  ng/dL tras terapia de deprivación androgénica (TDA) [1]. Este tipo de cáncer se caracteriza por su capacidad para adaptarse a la baja disponibilidad de andrógenos mediante mecanismos moleculares que promueven la proliferación tumoral, resistencia a la apoptosis y progresión metastásica [2].

El CRPC puede presentarse en dos formas clínicas principales:

1. **No metastásico:** Definido por la ausencia de evidencia radiológica de metástasis a distancia, pero con elevación del antígeno prostático específico (PSA) [3].
2. **Metastásico:** Caracterizado por la diseminación del tumor a huesos, ganglios linfáticos u otros órganos. Aproximadamente el 90% de los

pacientes metastásicos presentan lesiones óseas [4].

La progresión a CRPC ocurre en una mediana de 18 a 24 meses tras el inicio de la TDA [5]. Los mecanismos subyacentes incluyen la amplificación del receptor de andrógenos (AR), mutaciones en el AR, activación de vías de señalización independientes de andrógenos y el reclutamiento de vías metabólicas alternativas para el crecimiento tumoral [6,7].

El manejo del CRPC requiere un enfoque multidisciplinario que integre terapias hormonales avanzadas, quimioterapia, tratamientos dirigidos e inmunoterapia, adaptados al estadio clínico y las características del paciente [8]. Este enfoque ha mejorado significativamente la supervivencia, especialmente con la introducción de agentes como abiraterona, enzalutamida, apalutamida y cabazitaxel [9,10].

En resumen, el CRPC representa una fase compleja del cáncer de próstata que demanda estrategias terapéuticas

innovadoras para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

## **Clasificación**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) se clasifica según su estadio clínico, la presencia de metástasis, la respuesta al tratamiento previo y las características biológicas del tumor. Esta clasificación es esencial para personalizar el manejo terapéutico y predecir el pronóstico del paciente [1,2].

### **1. Según la presencia de metástasis**

- **CRPC no metastásico (CRPCnm):**
  - No hay evidencia radiológica de metástasis en estudios de imagen convencionales (tomografía computarizada o gammagrafía ósea).
  - Se caracteriza por un aumento progresivo del antígeno prostático específico (PSA) a

pesar de niveles de testosterona supresores (<50 ng/dL) [3].

- **CRPC metastásico (CRPCm):**
  - Presencia de metástasis detectadas en estudios de imagen.
  - Las localizaciones más comunes son los huesos (90%), ganglios linfáticos (10-15%) y, con menos frecuencia, vísceras como el hígado y los pulmones [4,5].

## **2. Según el mecanismo de progresión**

- **Dependiente del receptor de andrógenos (AR):**
  - La progresión ocurre debido a amplificaciones, mutaciones o activaciones aberrantes del AR.
  - Se considera la forma más común de progresión en CRPC [6].
- **Independiente del receptor de andrógenos:**

- El crecimiento tumoral es impulsado por vías moleculares alternativas, como la activación de PI3K/AKT/mTOR, MYC y Wnt [7].

### **3. Según la respuesta al tratamiento previo**

- **Sensibilidad a agentes hormonales avanzados:**
  - Los pacientes responden inicialmente a terapias como abiraterona, enzalutamida o apalutamida, pero desarrollan resistencia secundaria [8].
- **Resistencia primaria:**
  - Falta de respuesta clínica o bioquímica a agentes hormonales avanzados desde el inicio del tratamiento.
- **Resistencia a quimioterapia:**
  - Progresión de la enfermedad a pesar del uso de quimioterapia basada en docetaxel o cabazitaxel [9].

#### **4. Según la carga metastásica**

- **Carga metastásica baja:**
  - Menos de 4 lesiones óseas y sin metástasis viscerales.
- **Carga metastásica alta:**
  - Más de 4 lesiones óseas, especialmente en regiones como columna vertebral o pelvis, o metástasis viscerales presentes [10].

#### **5. Según características moleculares**

- **Alteraciones genómicas específicas:**
  - Mutaciones en genes reparadores del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) están asociadas a peor pronóstico pero pueden ser tratadas con inhibidores de PARP [11].
- **Biomarcadores emergentes:**

- Expresión del AR-V7 en células tumorales circulantes, que indica resistencia a enzalutamida y abiraterona [12].

## **Epidemiología**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una condición avanzada del cáncer de próstata que afecta predominantemente a hombres mayores de 65 años y representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aunque su incidencia varía según la región y los avances terapéuticos, el CRPC continúa siendo un desafío clínico debido a su agresividad y pobre pronóstico [1,2].

### **1. Incidencia global**

- Se estima que el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común en hombres y la quinta causa de muerte por cáncer en este grupo [3].
- Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado desarrollan CRPC dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico inicial [4].
- La incidencia de CRPC está en aumento debido al envejecimiento poblacional y a la mayor detección de casos de cáncer de próstata en etapas avanzadas [5].

## **2. Prevalencia en América Latina**

- En América Latina, incluida Ecuador y Colombia, se ha documentado un aumento en la incidencia de cáncer de próstata debido a la mejora en los sistemas de diagnóstico y registro médico [6].
- Según estimaciones de GLOBOCAN 2020, en Ecuador se reportaron aproximadamente 4,568

nuevos casos de cáncer de próstata y 1,826 muertes relacionadas ese año [7].

- En Colombia, el cáncer de próstata representó el tipo de cáncer más diagnosticado en hombres, con 14,122 nuevos casos y 3,730 muertes en 2020 [8].
- Aunque no hay datos específicos sobre la incidencia de CRPC en estos países, estudios extrapolados sugieren que el 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada progresan a CRPC [9].

### **3. Factores de riesgo**

- **Edad:** La mediana de edad al diagnóstico del CRPC es de aproximadamente 70 años [10].
- **Etnicidad:** Los hombres de ascendencia afroamericana tienen un mayor riesgo de progresión a CRPC en comparación con otras etnias, posiblemente debido a factores genéticos y socioeconómicos [11].

- **Factores genéticos:** Mutaciones en genes reparadores del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) están asociadas a una progresión más rápida a CRPC [12].

#### **4. Mortalidad**

- El CRPC metastásico tiene una alta tasa de mortalidad, con una supervivencia media de 2 a 3 años en ausencia de tratamiento adecuado [13].
- La introducción de terapias avanzadas, como enzalutamida, abiraterona y cabazitaxel, ha mejorado las tasas de supervivencia en los últimos años [14].

#### **5. Impacto clínico**

- El CRPC es una enfermedad con una alta carga clínica debido a sus complicaciones asociadas, como el dolor óseo, fracturas patológicas y

síntomas relacionados con metástasis viscerales [15].

- La calidad de vida de los pacientes puede verse gravemente afectada, lo que resalta la importancia de un manejo integral que incluya apoyo médico, psicológico y social.

### **Fisiopatología**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) representa una etapa avanzada en la evolución del cáncer de próstata, caracterizada por su capacidad para progresar a pesar de niveles de testosterona supresores. La fisiopatología del CRPC está impulsada por alteraciones moleculares y celulares que permiten la persistencia de la actividad del receptor de andrógenos (AR) y el desarrollo de mecanismos independientes de andrógenos [1,2].

#### **1. Persistencia de la señalización del receptor de andrógenos (AR)**

- **Amplificación del AR:** En aproximadamente el 30% de los casos de CRPC, el AR está amplificado, lo que permite al tumor responder incluso a niveles extremadamente bajos de andrógenos [3].
- **Mutaciones del AR:** Las mutaciones en el AR pueden modificar su especificidad, permitiendo que se active por otros ligandos, como corticoides o antiandrógenos [4].
- **Producción intratumoral de andrógenos:** Las células tumorales pueden sintetizar andrógenos a partir de precursores como el colesterol, manteniendo la señalización del AR activa [5].
- **Variantes de splicing del AR (AR-V7):** Estas variantes son independientes de los andrógenos y se asocian con resistencia a terapias dirigidas como enzalutamida y abiraterona [6].

## **2. Activación de vías moleculares alternativas**

- **PI3K/AKT/mTOR:** Esta vía, frecuentemente activada en CRPC, promueve la proliferación

celular, la supervivencia y la resistencia a la apoptosis [7].

- **MYC y Wnt:** Estas vías están implicadas en la progresión del CRPC, contribuyendo al crecimiento tumoral y a la metástasis [8].
- **Interacciones con el microambiente tumoral:** Factores como citoquinas y quimioquinas secretadas por células del estroma promueven un entorno que favorece el crecimiento tumoral y la evasión inmune [9].

### **3. Resistencia a la apoptosis**

- La expresión aberrante de proteínas antiapoptóticas, como BCL-2, contribuye a la resistencia a las terapias y a la supervivencia de las células tumorales [10].
- Las células tumorales también pueden activar vías de reparación del ADN para resistir el daño genotóxico inducido por quimioterapia [11].

### **4. Mecanismos de progresión metastásica**

- **Diseminación a los huesos:** Hasta el 90% de los pacientes con CRPC metastásico presentan afectación ósea, mediada por interacciones entre células tumorales y el microambiente óseo, que incluye osteoblastos y osteoclastos [12].
- **Metástasis viscerales:** Aunque menos comunes, las metástasis en hígado y pulmones son características de estadios más avanzados y están asociadas con un pronóstico desfavorable [13].

## **5. Alteraciones genómicas específicas**

- **Mutaciones en genes de reparación del ADN:** Alteraciones en genes como BRCA1, BRCA2 y ATM se encuentran en aproximadamente el 20% de los casos de CRPC y están asociadas con una mayor agresividad tumoral [14].
- **Heterogeneidad tumoral:** La evolución del CRPC implica la selección de subclones tumorales resistentes, lo que contribuye a la complejidad del manejo clínico [15].

## **Cuadro Clínico**

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) presenta una evolución clínica compleja, caracterizada por síntomas relacionados con la progresión tumoral, metástasis y efectos secundarios derivados del tratamiento previo. Los síntomas pueden variar según la extensión de la enfermedad y el sitio de metástasis [1,2].

## **1. Síntomas locales**

- **Retención urinaria o disuria:** En casos donde el tumor primario continúa creciendo en la glándula prostática y afecta el flujo urinario [3].
- **Dolor pélvico:** Puede deberse a la invasión local del tumor hacia estructuras vecinas, como la vejiga o el recto [4].

## **2. Manifestaciones metastásicas**

- **Dolor óseo:** Es el síntoma más común en el CRPC metastásico, presente en hasta el 80% de

los casos con metástasis óseas [5]. Este dolor puede ser focal o generalizado y suele asociarse con lesiones osteoblásticas visibles en estudios de imagen.

- **Fracturas patológicas:** Secundarias a metástasis óseas que debilitan la estructura esquelética, afectando especialmente la columna, pelvis y extremidades [6].
- **Compresión medular:** Síntoma grave asociado con metástasis vertebrales, que puede manifestarse como dolor severo, debilidad muscular, parestesias o pérdida de control esfinteriano [7].
- **Disfunción respiratoria:** En casos de metástasis pulmonares, los pacientes pueden presentar disnea o tos persistente [8].
- **Hepatomegalia o ictericia:** Asociada con metástasis hepáticas, aunque es menos frecuente [9].

### **3. Síntomas sistémicos**

- **Fatiga:** Es un síntoma inespecífico pero frecuente en pacientes con CRPC avanzado, atribuible a la carga tumoral, la anemia o los efectos adversos del tratamiento [10].
- **Pérdida de peso:** Común en etapas avanzadas, asociada con caquexia tumoral [11].
- **Anemia:** Puede ser resultado de metástasis en médula ósea o efectos secundarios de la quimioterapia [12].

### **4. Efectos secundarios del tratamiento**

- **Síntomas derivados de la terapia hormonal:** Los pacientes pueden experimentar sofocos, disfunción eréctil y pérdida de densidad ósea debido a la supresión prolongada de andrógenos [13].
- **Complicaciones de la quimioterapia:** Incluyen náuseas, neutropenia, neuropatía periférica y

diarrea en pacientes tratados con agentes como docetaxel o cabazitaxel [14].

- **Efectos secundarios de las nuevas terapias dirigidas:** Medicamentos como abiraterona o enzalutamida pueden causar hipertensión, hipocalemia o fatiga extrema [15].

## **Diagnóstico**

El diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) implica un enfoque multidisciplinario que combina la evaluación clínica, biomarcadores, estudios de imagen y confirmación de resistencia al tratamiento hormonal. La detección temprana es crucial para implementar terapias dirigidas y mejorar el pronóstico [1,2].

### **1. Evaluación clínica**

- **Historia clínica y examen físico:** Evaluación detallada de síntomas relacionados con la progresión local (dificultad urinaria, dolor

pélvico) o metastásica (dolor óseo, fracturas patológicas) [3].

- **Seguimiento del antígeno prostático específico (PSA):**

- Una elevación sostenida del PSA es un indicador precoz de progresión a CRPC.
- Criterios para definir la progresión del PSA: un aumento  $\geq 2$  ng/mL por encima del nadir en pacientes con niveles supresores de testosterona ( $< 50$  ng/dL) [4].

## **2. Estudios de imagen**

Los estudios de imagen son esenciales para evaluar la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis.

- **Tomografía computarizada (TC):** Identifica metástasis en órganos sólidos y ganglios linfáticos [5].

- **Gammagrafía ósea:** Es el estándar para detectar metástasis óseas, presentes en hasta el 90% de los pacientes con CRPC [6].
- **Resonancia magnética (RM):** Indicada para evaluar lesiones sospechosas en columna vertebral o pelvis y para detectar compresión medular [7].
- **PET-CT con PSMA:** Herramienta avanzada para detectar metástasis incluso en estadios tempranos, con alta sensibilidad y especificidad [8].

### 3. Biomarcadores

- **Testosterona sérica:** La resistencia a la castración se define por la progresión tumoral a pesar de niveles de testosterona <50 ng/dL [4].
- **Biomarcadores emergentes:**
  - **AR-V7 (receptor de andrógenos variante 7):** Detectable en células tumorales circulantes, predice resistencia

a terapias hormonales avanzadas como enzalutamida y abiraterona [9].

- **Genes de reparación del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM):** La identificación de mutaciones genéticas puede guiar el uso de inhibidores de PARP [10].

#### **4. Confirmación histopatológica**

- Aunque no siempre es necesario, una biopsia dirigida puede ser útil en casos de progresión inusual o sospecha de transformación neuroendocrina. Las células pequeñas y marcadores como la cromogranina A y el sinaptofisina son características de esta variante agresiva [11].

#### **5. Diagnóstico diferencial**

- Es fundamental diferenciar el CRPC de condiciones como:
  - Osteoartritis o fracturas relacionadas con osteoporosis.
  - Metástasis de otras neoplasias primarias.
  - Enfermedades inflamatorias o infecciosas como osteomielitis [12].

### **Criterios diagnósticos del CRPC**

- Testosterona sérica <50 ng/dL.
- Progresión del PSA confirmada mediante al menos dos mediciones consecutivas con un aumento  $\geq 2$  ng/mL [4].
- Progresión radiológica: aparición de nuevas lesiones óseas o metástasis viscerales detectadas mediante imagenología [6].

### **Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) requiere un enfoque multimodal que combine terapias hormonales avanzadas, quimioterapia, tratamientos dirigidos y cuidados paliativos, dependiendo de la presencia de metástasis y las características individuales del paciente [1,2].

## **1. Terapias hormonales avanzadas**

- **Inhibidores del receptor de andrógenos:**
  - **Enzalutamida:** Bloquea la señalización del receptor de andrógenos incluso en presencia de resistencia. Mejora la supervivencia en CRPC no metastásico y metastásico [3,4].
  - **Apalutamida:** Indicado para CRPC no metastásico, prolonga el tiempo hasta la aparición de metástasis [5].
- **Inhibidores de la síntesis de andrógenos:**
  - **Abiraterona:** Inhibe la enzima CYP17, reduciendo la producción de andrógenos tanto en los testículos como en las

glándulas suprarrenales y el tumor. Requiere el uso concomitante de prednisona para minimizar efectos secundarios [6].

## **2. Quimioterapia**

- **Docetaxel:** Es el tratamiento estándar para CRPC metastásico con metástasis viscerales u óseas sintomáticas. Mejora la supervivencia global y reduce el dolor [7].
- **Cabazitaxel:** Indicado en pacientes que han progresado tras el tratamiento con docetaxel. Tiene actividad antitumoral en casos resistentes [8].
- **Mitoxantrona:** Se utiliza principalmente con fines paliativos debido a su limitada capacidad para prolongar la supervivencia [9].

## **3. Terapias dirigidas**

- **Inhibidores de PARP:**
  - En pacientes con mutaciones en genes reparadores del ADN (como BRCA1/2 y ATM), los inhibidores de PARP, como olaparib, han demostrado eficacia en prolongar la supervivencia [10].
- **Radionúclidos:**
  - **Radio-223 (dióxido de radio):** Utilizado en metástasis óseas sintomáticas, mejora la supervivencia y reduce el dolor óseo sin afectar las metástasis viscerales [11].
- **Inmunoterapia:**
  - **Sipuleucel-T:** Terapia de vacunación celular autóloga aprobada para CRPC asintomático o mínimamente sintomático, aunque con beneficios modestos en la supervivencia [12].

#### **4. Tratamiento de soporte y manejo de síntomas**

- **Bifosfonatos y denosumab:** Utilizados para prevenir fracturas patológicas y reducir el dolor óseo en metástasis óseas [13].
- **Radioterapia paliativa:** Indicada para el control del dolor en lesiones óseas localizadas [14].
- **Cuidados paliativos integrales:** Son esenciales en pacientes con enfermedad avanzada para mejorar la calidad de vida, manejar el dolor y abordar necesidades psicosociales [15].

## **5. Estrategias combinadas**

- Los estudios recientes sugieren que las combinaciones de quimioterapia, terapias hormonales avanzadas y tratamientos dirigidos pueden mejorar la supervivencia global en pacientes seleccionados [16].
- La participación en ensayos clínicos es recomendable para acceder a terapias emergentes, especialmente en pacientes refractarios a tratamientos estándar [17].

## **Pronóstico**

El pronóstico del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) depende de diversos factores, como el estadio de la enfermedad, la presencia de metástasis, las características moleculares del tumor y la respuesta al tratamiento. Aunque los avances terapéuticos han mejorado la supervivencia global, el CRPC sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos [1,2].

### **1. Factores pronósticos clave**

- **Carga metastásica:**
  - Pacientes con **metástasis óseas limitadas** tienen un mejor pronóstico que aquellos con afectación visceral o metástasis óseas extensas [3].
  - La **presencia de metástasis viscerales** (pulmones, hígado) se asocia con una

supervivencia más corta, con una mediana de 13-18 meses [4].

- **Respuesta al tratamiento:**
  - Una buena respuesta inicial a la terapia hormonal avanzada o a la quimioterapia se relaciona con un mejor pronóstico [5].
- **Alteraciones genómicas:**
  - Mutaciones en genes de reparación del ADN, como BRCA1/2 y ATM, predicen una mayor agresividad tumoral pero pueden responder a inhibidores de PARP, mejorando la supervivencia [6].
- **Estado funcional del paciente:**
  - El índice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) es un predictor importante; pacientes con mejor estado funcional tienen mayores probabilidades de beneficiarse de tratamientos intensivos [7].

## **2. Supervivencia global**

- La mediana de supervivencia en pacientes con **CRPC metastásico** tratados con terapias avanzadas, como abiraterona, enzalutamida o quimioterapia, es de aproximadamente **15-30 meses** [8].
- En casos con **metástasis viscerales** o enfermedad refractaria a múltiples líneas de tratamiento, la supervivencia puede reducirse a menos de 12 meses [9].
- Pacientes con **CRPC no metastásico** que reciben terapias dirigidas como enzalutamida o apalutamida pueden retrasar la aparición de metástasis por 2-3 años adicionales [10].

## **3. Impacto de nuevas terapias**

- **Terapias hormonales avanzadas:** Abiraterona y enzalutamida han incrementado significativamente la supervivencia global y la

calidad de vida en pacientes con CRPC metastásico [11].

- **Inhibidores de PARP:** En pacientes con mutaciones en genes de reparación del ADN, los inhibidores de PARP han mostrado extender la supervivencia libre de progresión [12].
- **Radio-223:** Mejora la supervivencia y reduce las complicaciones óseas en pacientes con metástasis óseas sintomáticas [13].
- **Inmunoterapia:** Aunque su impacto en la supervivencia es limitado, terapias como sipuleucel-T han demostrado beneficios modestos en pacientes seleccionados [14].

#### **4. Calidad de vida**

- El manejo de los síntomas relacionados con la progresión tumoral (dolor óseo, compresión medular) y los efectos adversos del tratamiento es esencial para mantener una buena calidad de vida [15].

- La integración de cuidados paliativos tempranos mejora los resultados clínicos y el bienestar emocional de los pacientes [16].

### ***Referencias***

1. Chatterjee P, Schweizer MT, Lucas JM, Coleman I, Nyquist MD, Frank SB, et al. Supraphysiological androgens suppress prostate cancer growth through androgen receptor-mediated DNA damage. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4245-60.  
[PubMed](#)
2. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.

3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
7. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-74.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
9. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
10. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1028-38.
11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.

12. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
13. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
14. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
15. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*. 2020;77(4):508-47.
16. Chatterjee P, Schweizer MT, Lucas JM, et al. Supraphysiological androgens suppress prostate cancer growth through androgen receptor-mediated DNA damage. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4245-60.
17. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*. 2020;77(4):508-47.

