

27 de Junio de 18 a 20 horas. Módulo de Oncología. Coordinador: Dr. Mario Bruno

Dr. Ernesto Gil Deza

Melanoma

Cáncer de origen desconocido. Nuevos tratamientos oncológicos

Urgencias oncológicas

Genética y cáncer. Los anticuerpos monoclonales. El futuro

Casos clínicos interactivos. Aprovechamiento y evaluación de los contenidos del día

MELANOMA

Prof. Dr. Mario F. Bruno

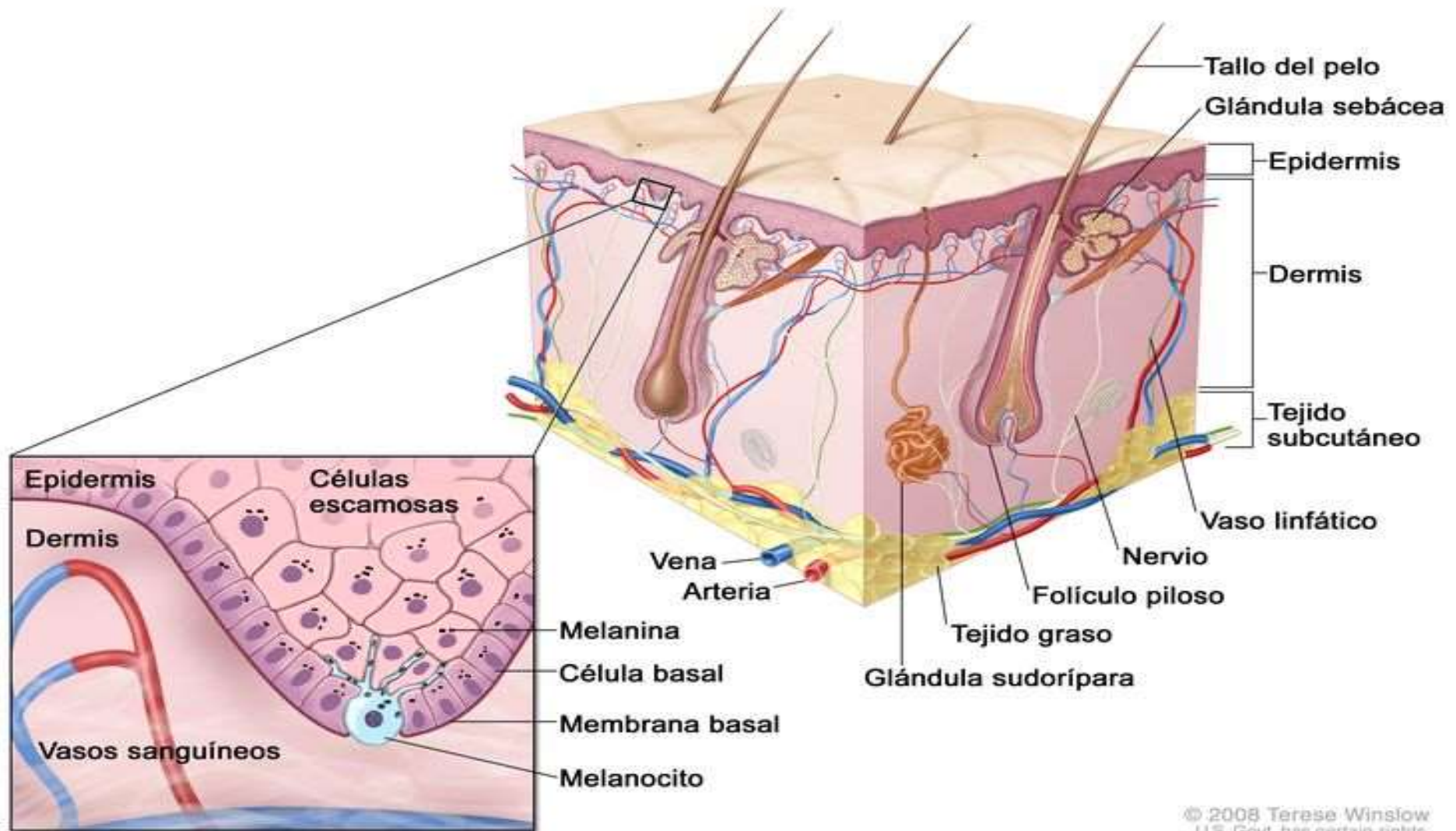
Vicepresidente Sociedad Argentina de Cancerología

Presidente del Comité de Cuidados Paliativos AMA

Melanoma

- El melanoma es un tumor maligno de piel, originado en los melanocitos, células dendríticas que derivan de la cresta neural que migran hacia la epidermis y el folículo piloso, durante la embriogénesis

Características Anatómicas



Melanoma

- El melanoma, también surge en las mucosas o en otros sitios, a los que migran las células de la cresta neural, incluida la úvea.

Clasificación por el Origen

- Cutáneos

- Mucosos

- Uveales

Melanoma Mucoso

- Es un subtipo infrecuente y difiere del melanoma cutáneo en su biología, clínica y manejo.
- El diagnóstico es tardío debido a su localización en zonas de difícil acceso a la exploración física y a la falta de signos específicos y tempranos
- Los mas frecuentes se hallan en las mucosas de cabeza y cuello, la nariz y senos paranasales y la cavidad oral

Melanoma Uveal

- Los melanomas uveales son muy diferentes de los melanomas cutáneos.
- Tienen evolución, pronóstico y tratamiento diferente al cutáneo
- En una serie, se encontró que 83 % de 186 melanomas uveales contenían una mutación somática constitutivamente activa en GNAQ o GNA11, es decir, diferente a la cutánea.

Incidencia

- La incidencia ha aumentado durante los últimos 30 años
- Los hombres de edad avanzada tienen el riesgo más alto

Incidencia

- Sin embargo, es el cáncer más frecuente en los adultos jóvenes de 25 a 29 años, y el segundo más frecuente en personas de 15 a 29 años
- El melanoma ocular es el cáncer ocular más frecuente. Cada año, se diagnostican alrededor de 2000 casos.

Incidencia y Mortalidad

- En Argentina, se diagnostican por año, más de 1.400 nuevos casos, mientras que en ese lapso mueren por esa patología 574 personas.
- La incidencia de melanoma aumenta rápidamente entre las personas blancas luego de los 20 años.

Factores de Riesgo

- La exposición solar aguda e intermitente que produce quemaduras es más importante que la exposición solar acumulada
- Es tipo de exposiciones durante la infancia y la adolescencia, pueden tener particular importancia

Factores de Riesgo

- Es posible que factores del huésped, como tez blanca; un gran número de nevos melanocíticos benignos y de nevos atípicos, aumenten el riesgo de melanoma cutáneo (incidencia 5 veces mayor)

Factores de riesgo

- Los factores de riesgo de melanoma son intrínsecos (genéticos y fenotípicos) y extrínsecos (ambientales o de exposición)
- Exposición solar.
- Características pigmentarias.

Factores de riesgo

- Nevos múltiples.
- Antecedentes familiares y personales de melanoma.
- Inmunodepresión
- Exposiciones ambientales.

Características Clínicas

- El melanoma se presenta de manera predominante en adultos
- Más de 50 % de los casos surgen en áreas aparentemente normales de la piel.
- Se presenta en cualquier sitio, pero en las mujeres es más frecuente en las extremidades y en los hombres es más frecuente en el tronco, la cabeza o el cuello

Diagnóstico

- El único procedimiento de detección inicial, es el examen visual de la piel sea por autoexamen o por examen clínico.
- Más de 90 % de los melanomas que surgen en la piel se pueden reconocer a simple vista.

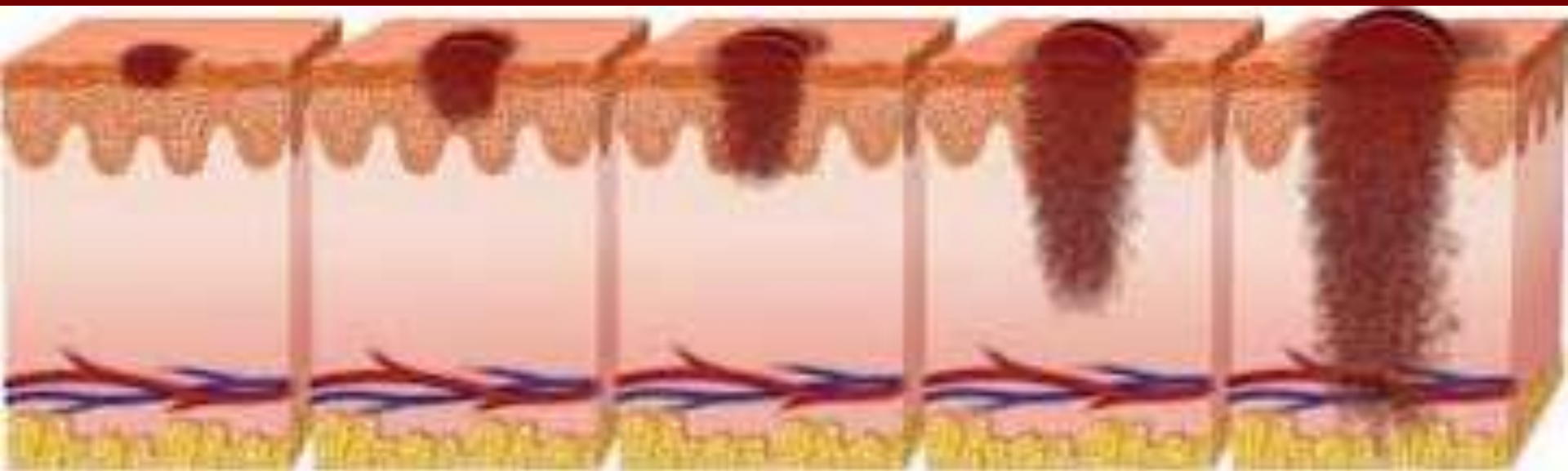
Diagnóstico Oportuno

- Con frecuencia, hay una fase prolongada de crecimiento horizontal durante la que el tumor se expande de manera centrífuga por debajo de la epidermis, pero no invade la dermis
- Esta fase es la que permite la detección temprana y la cura potencial de la afección.

Diagnóstico Oportuno

- En la fase de crecimiento vertical con invasión de la dermis se incrementa su potencial metastásico.

Melanoma Limitado a Piel



Signos Tempranos

- Los signos tempranos que indican una transformación maligna de un nevo son los siguientes:
- Pigmentación obscura o variable.
- Prurito.
- Aumento de tamaño o aparición de lesiones satélites.
- Ulceraciones o hemorragias (signos tardíos).

Lesiones de melanomas con
asimetría, bordes irregulares,
variación de color y diámetro
grande.



Autodetección: Regla ABCDE

- **A:** Asimetría: las dos mitades son desiguales
- **B:** Bordos: son irregulares
- **C:** Colores: su variación en el tiempo debe ser señal de alerta
- **D:** Diámetro: tamaño mayor a 6 mm.
- **E:** Evolución: cambio en tamaño y apariencia y/o sangrado y/o picazón

Benign

A

Asymmetry

**B**

Border

**C**

Colour

**D**

Diameter

**E**

Evolving



Malignant

A

Asymmetry

**B**

Border

**C**

Colour

**D**

Diameter

**E**

Evolving



Dermatoscopia (Epiluminiscencia)

- Técnica no invasiva de diagnóstico en dermatología, que mediante el dermatoscopio, permite examinar las lesiones por debajo de la superficie cutánea amplificando in-vivo la imagen sospechosa una vez eliminados los fenómenos de refracción y reflexión de la luz sobre la piel



Diagnóstico

- Se debe realizar una biopsia, siempre por escisión local, de cualquier lesión sospechosa.
- Las lesiones sospechosas nunca se deben rasurar ni cauterizar.
- Un patólogo experto debe examinar las muestras para determinar el diagnóstico y la microestadificación.

Factores Pronósticos

- Grosor o nivel de invasión del melanoma.
- Índice mitótico, definido como número de mitosis por milímetro.
- Ulceraciones o hemorragia en el sitio primario.
- Número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, con diferenciación entre macro y micrometástasis.

Factores Pronósticos

- Metástasis sistémicas.
- Sitio (extravisceral vs. pulmonar vs. todos los viscerales).
- Los más jóvenes, las mujeres y aquellos con melanoma en las extremidades tienen un mejor pronóstico.

Clasificación Genómica

- El patrón de los genes mutados significativamente más prevalentes, constituyen cuatro subtipos genómicos principales, según la presencia de las siguientes mutaciones:

Clasificación Genómica

- Mutación en BRAF.
- Mutación en RAS.
- Mutación en NF1.
- Triple natural.

Pronóstico

- La probabilidad de que el tumor recidive en el transcurso de 10 años luego de una resección curativa, es de menos de 10 % en tumores con un grosor de menos de 1,4 mm.
- Para los pacientes con tumores que miden menos de 0,76 mm de espesor, la probabilidad de recidiva a los 10 años es menor de 1 %

Clasificación Genómica

Los subtipos genómicos:

- Permiten orientar la decisión clínica para usar terapias dirigidas
- Constituyen objetivos de acción farmacológica, útiles para el diseño de ensayos clínicos

Tratamientos de acuerdo a la mutación

Inhibidores de BRAF

- Vemurafenib
- Dabrafenib

Inhibidores de MEK

- Trametinib
- Cobimetinib

Combinación de inhibidores de BRAF y MEK

- Vemurafenib y cobimetinib
- Dabrafenib y trametinib

Terapias Dirigidas

- Hasta la fecha, solo las terapias dirigidas para el subtipo de melanoma con mutación en BRAF han sido eficaces
- La terapia combinada con un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK también producen mayores respuestas en comparación con la monoterapia

Inmunoterapia

- Se aprobaron varias inmunoterapias para tratar el melanoma, con independencia del subtipo genómico.
- El beneficio de la inmunoterapia no se ha relacionado con una mutación o subtipo molecular específico.
- El subtipo genómico no determina ni limita las indicaciones para usar la inmunoterapia.

Clasificación por Estadíos (Estadificación Clínica)

- Se basa en la presencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales o sitios distantes.
- Cuando está limitado al sitio primario, la probabilidad de metástasis ganglionar o sistémica se eleva a medida que aumenta el grosor y la profundidad de la invasión, lo que empeora el pronóstico.
- Se disemina por extensión local (a través del sistema linfático) o por vía hematógena a sitios distantes, como los pulmones y el hígado son los sitios más frecuentes.

Estadío Inicial

- El microestadio del melanoma maligno se determina mediante un examen histológico.
- Se mide el grosor vertical de la lesión en milímetros (clasificación de Breslow) o el nivel anatómico de la invasión local (clasificación de Clark).
- El grosor de Breslow es más significativo y permite predecir con mayor exactitud el comportamiento posterior del melanoma maligno cuando el grosor de las lesiones es mayor de 1,5 mm
- Este grosor siempre se debe notificar.

Profundidad de Breslow

- La profundidad de invasión de Breslow es una medida del grosor de un melanoma, en su punto más grueso, en milímetros.
- Es un factor importante en el pronóstico. Por ejemplo, un melanoma más grueso tiene un pronóstico más pobre.
- El espesor de Breslow es más importante que el nivel de Clark del tumor para determinar el pronóstico.

Clasificación de la profundidad de Breslow

- Melanoma in situ riesgo 0: ≤ 1.0 mm
- Melanoma bajo riesgo: 1.01-2 mm
- :
- Melanoma riesgo intermedio: 2.01-4.0 mm
- Melanoma alto riesgo: ≥ 4.0 mm

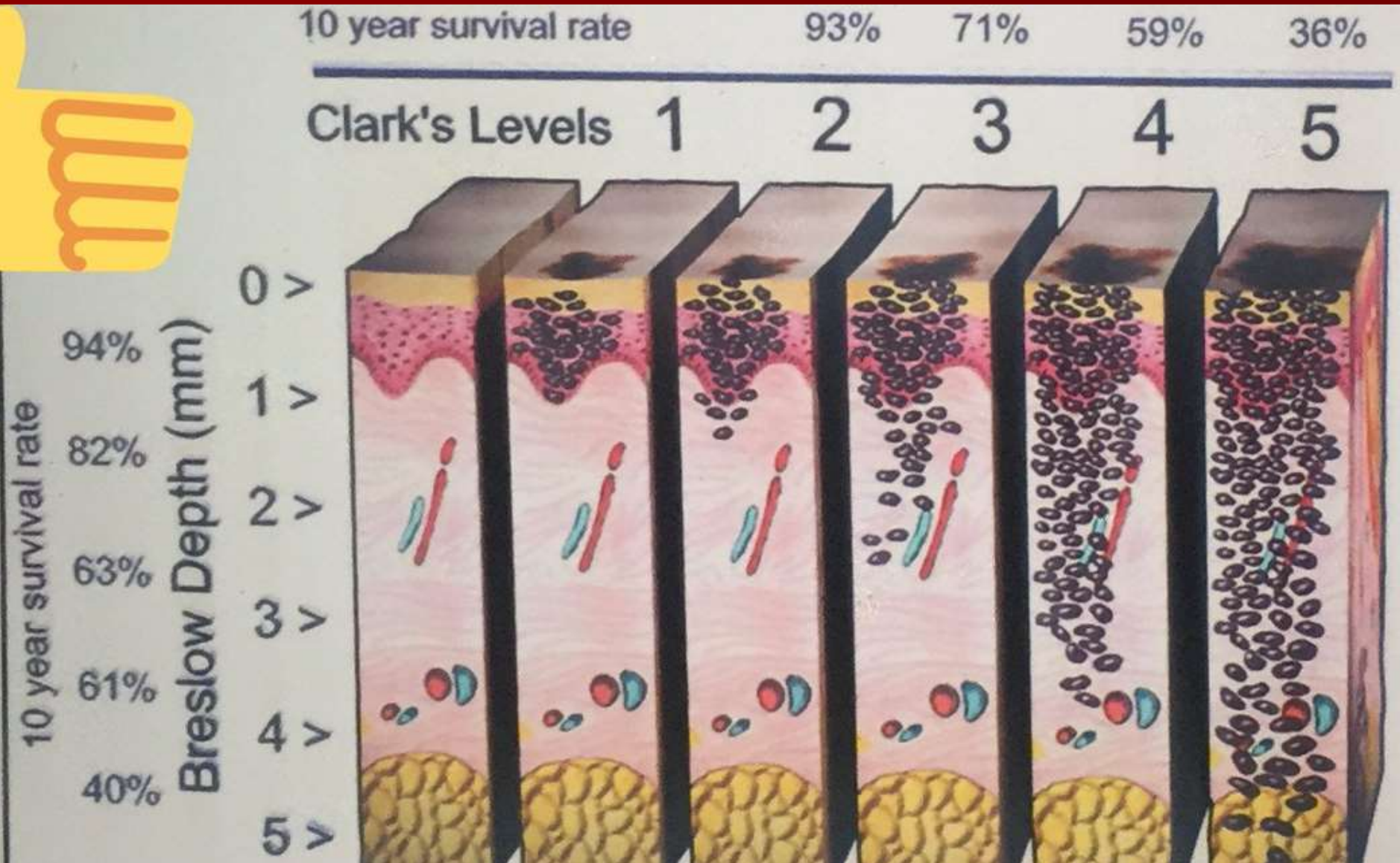
Niveles de Clark

- El nivel de Clark (llamado nivel anatómico) es también una medida de la profundidad de la invasión.
- Sin embargo, indica en qué capa de la piel se extiende el melanoma (penetración), a diferencia de una medición en milímetros.
- Cuanto más alto es el número de nivel de Clark, más profundo es el tejido que se extiende.

Clasificación de Clark (nivel de invasión)

- Nivel I Compromiso de la epidermis (melanoma in situ); sin lesiones invasivas.
- Nivel II Invasión de la dermis papilar; no llega a la unión entre la dermis papilar y reticular.
- Nivel III Invasión que se expande por la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular.
- Nivel IV Invasión de la dermis reticular, pero no penetra el tejido subcutáneo.
- Nivel V Invasión por toda la dermis reticular y penetra el tejido subcutáneo.

Clark y Breslow



Agrupamiento por estadios

Clasificación TNM

- Solo se usa para el melanoma cutáneo.
- No se emplea para otras como los de:
 - melanoma de conjuntiva
 - melanoma uveal
 - melanoma mucoso de cabeza y cuello, uretra, vagina, recto y ano

Estadíos TNM

- Melanoma en estadio 0: melanocitos anormales en la epidermis. Se llama melanoma in situ.
- Melanoma en estadio I: entre 1 y 2 mm de
- Melanoma en estadio II de 2 a 4 mm
- Melanoma en estadio III: presencia de ganglios linfáticos regionales y/o tumores micro satelitales o metástasis en tránsito en la piel o debajo de esta.
- Melanoma en estadio IV: diseminación a órganos

Opciones generales de tratamiento

- Escisión
- Tratamiento ganglionar
- Terapia adyuvante
- Perfusión de extremidades
- Tratamiento sistémico de la enfermedad en estadio III irresecable, en estadio IV y recidivante
- Inmunoterapia
- Inhibidores de la transducción de señales
- Quimioterapia
- Terapia paliativa

Opciones de tratamiento estándar del melanoma

- Melanoma en estadio 0: Cirugía
- Melanoma en estadio I Cirugía
- Melanoma en estadio II Cirugía con ganglio centinela
- Melanoma en estadio III Resecable Cirugía + terapia adyuvante
- Melanoma en estadio III Irresecable, y IV Inmunoterapia, Inhibidores de la transducción de señales, Quimioterapia

Escisión

- La escisión quirúrgica con márgenes de seguridad proporcionales al microestadio de la lesión primaria, continúa siendo la principal modalidad de tratamiento del melanoma localizado .
- Los melanomas cutáneos sin diseminación fuera del sitio primario, tienen probabilidades altas de curación.

Tratamiento Ganglionar

Biosia extirpación del ganglio centinela:

- El mapeo linfático y la biopsia de ganglio linfático centinela, sirven para detectar metástasis ocultas en los ganglios linfáticos regionales de pacientes con tumores primarios que miden más de 1 a 4 mm

Disección ganglionar completa

- Con compromiso micro o macroscópico de uno o más ganglios linfáticos centinelas, debe realizarse la disección ganglionar completa

Tratamientos Sistémicos

- Adyuvancia (enfermedad localizada)
- Paliativa (enfermedad avanzada)

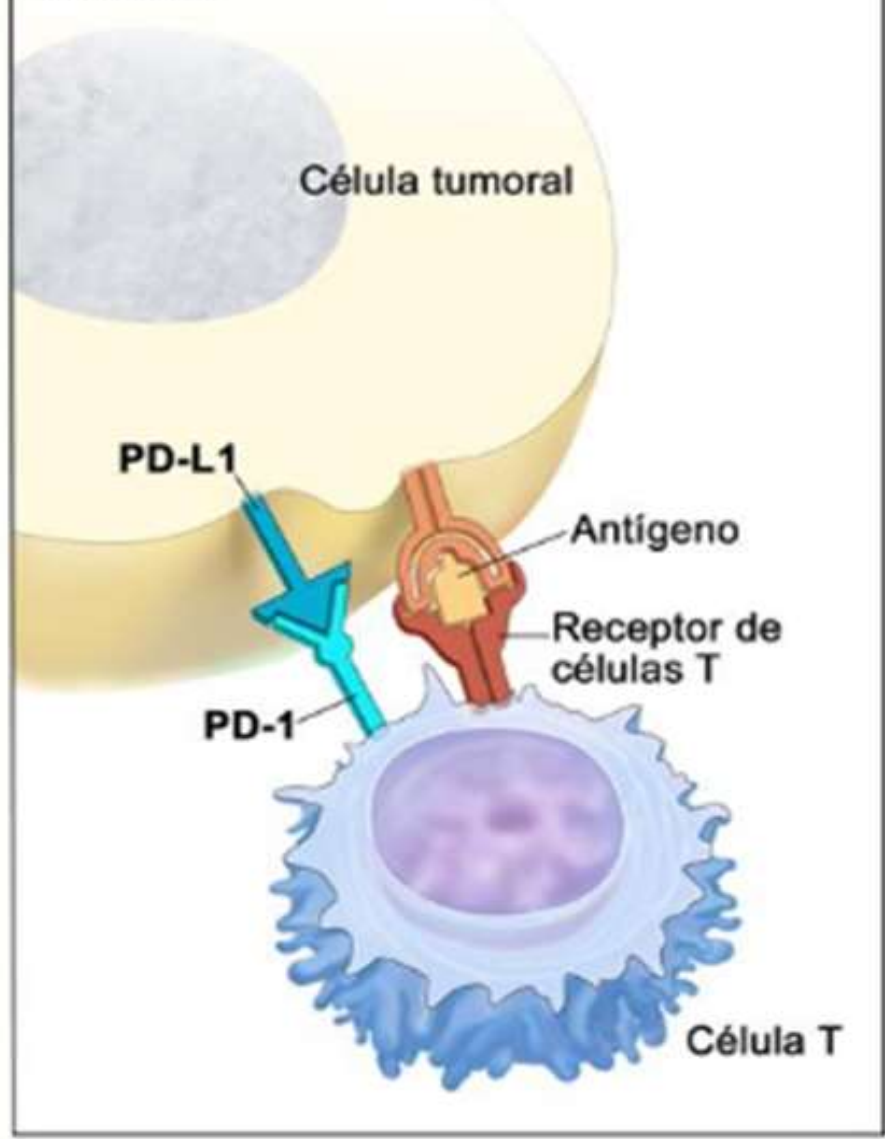
Terapia Adyuvante

Estadío II y III resecable

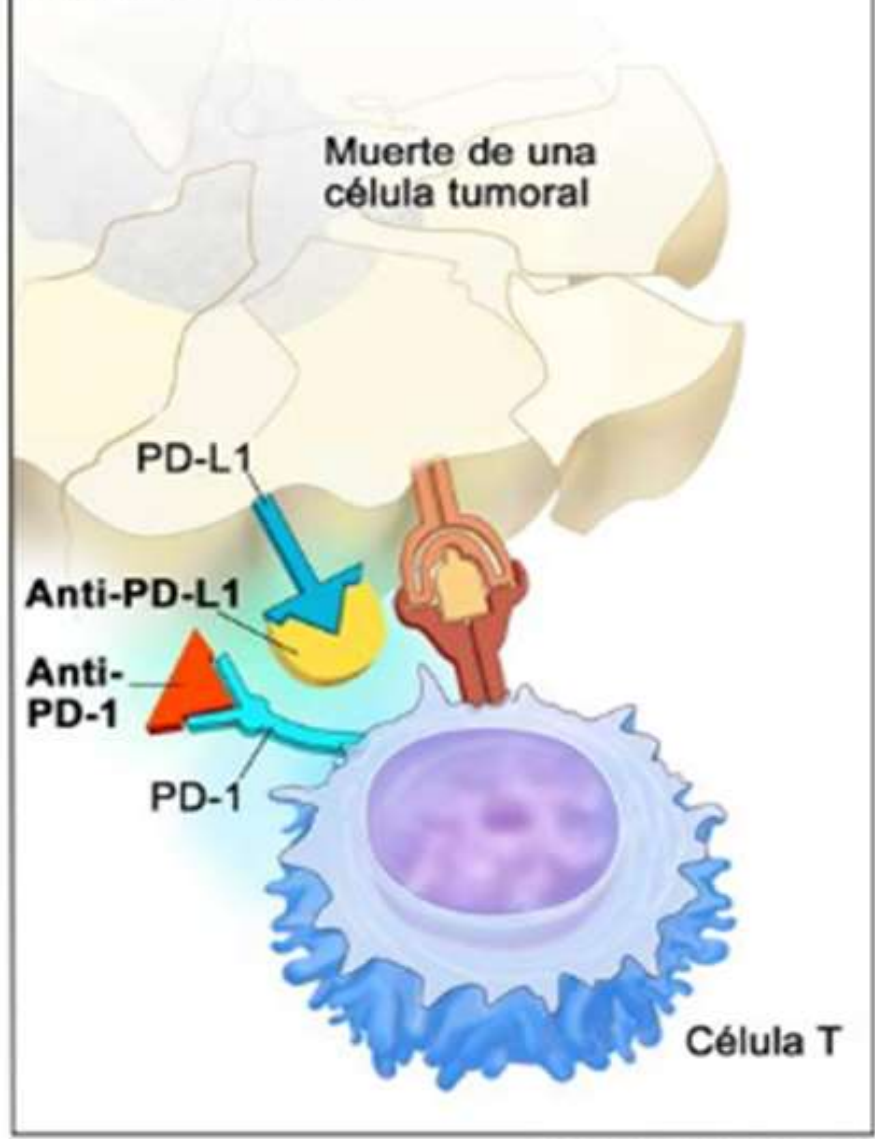
Solo con terapias dirigidas

- Inhibidores de puntos de control (nivolumab y pembrolizumab)
- Para los BRAF V600 mutado, deben usarse los inhibidores de la transducción de señales (dabrafenib y trametinib)

PD-L1 se une con PD-1 e impide que la célula T destruya la célula tumoral



El bloqueo de PD-L1 o PD-1 permite que la célula T destruya la célula tumoral



Tratamiento Sistémico de la Enfermedad

Estadio III irresecable

Estadio IV

Recidivante

Terapia Sistémica Actual

- De elección Anti-PD-1 monoterapia
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
- Nivolumab/ipilimumab
- Pembrolizumab/bajas dosis ipilimumab seguido de anti-PD-1 terapia
- Combinación de terapia targeted con BRAF V600- mutado
 - Dabrafenib/trametinib

Quimioterapia

- Dacarbazina
- Temozolomida

Cáncer de origen desconocido

Cáncer de origen desconocido

- El sitio de origen de un carcinoma histológicamente documentado no se identifica clínicamente en cerca de 3 % de los pacientes
- Por lo general, esta situación se conoce como carcinoma de sitio primario desconocido o neoplasia maligna primaria oculta.

Cáncer de origen desconocido

- Debe incluir
- Biopsia del tumor (no corresponde a un tumor primario)
- Historia clínica minuciosa y examen físico completo
- Imágenes (TAC /RMN/ PET)

Histología

- La mayoría son adenocarcinomas o tumores indiferenciados
- Con menor frecuencia, carcinomas escamosos, melanomas, sarcomas y tumores
- En casi 15 a 25 % de los pacientes el sitio primario no se encuentra ni siquiera mediante exámenes postmortem

Pronostico

- Un grupo heterogéneo de enfermedades en las que las metástasis son la manifestación primaria.
- La mayoría de las enfermedades son relativamente resistentes a los tratamientos sistémicos.

Pronóstico

- Es precario
- La mediana de supervivencia es de cerca de 3 a 4 meses
- Menos del 25 y 10 % de los pacientes vivos a 1 y 5 años, respectivamente.

Posible Origen

- La mayoría de los estudios a gran escala han revelado que los carcinomas de pulmón y páncreas son los carcinomas primarios más comunes que se presentan inicialmente como primario desconocido
- Otros cánceres comunes como los colo-rectales, de mama y de próstata se presentan con poca frecuencia como primario desconocido

Orientación

- El patrón de diseminación en el momento del diagnóstico puede proporcionar indicios en cuanto a la probabilidad de si el sitio primario se encuentra arriba o debajo del diafragma.

Orientación

- Las metástasis pulmonares son dos veces más comunes en sitios primarios que se encuentran encima del diafragma.
- Las metástasis hepáticas son más comunes a partir de la enfermedad primaria debajo del diafragma

Terapéutica

- Aunque sólo una minoría de pacientes tendrá enfermedad curable o una enfermedad para la cual hay un beneficio paliativo substancial, no se debe perder o ignorar el uso apropiado del diagnóstico patológico y estudios de imágenes seleccionados, que identificarán a los pacientes para quienes la terapia directa proveerá la mejor oportunidad posible de respuesta.

URGENCIAS EN ONCOLOGIA

Definición

- Situación que implica un riesgo para la vida o causa un deterioro agudo del estado de salud de los pacientes oncológicos, y esta directa o indirectamente relacionado con la enfermedad y el tratamiento

Situación Clínica

- Emergencia
- Inesperada
- Requiere atención inmediata
- Peligros

Características

- Representa del 5 al 8 % de la urgencias
 - Pulmón
- Localizaciones más frecuentes: Mama
 - Colon
- Ocurre en pacientes oncológicos por:
 1. Toxicidad x citostáticos/radioterapia
 2. Progresión de la enfermedad
 3. Enfermedades intercurrentes

Causas

Mecánicas

- S. Vena cava superior
- Compresión epidural
- Taponamiento cardíaco
- Obstrucción de víscera
 - Aérea
 - S. Pilórico
 - Intestinal
 - Biliar
 - Urinaria
- Hipertensión endocraneana

Metabólicas

- Hipercalcemia asociada a malignidad
- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
- Acidosis láctica
- Hipoglicemia
- Insuficiencia adrenal

Asociadas al tratamiento

- Neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones infusionales
- S. Hemolítico-urémico
- Colitis neutropénica
- Cistitis hemorrágica

Neutropenia Febril

- Fiebre mayor de 38 °
- Neutropenia de 1000 o menos
- Mortalidad: 10% de los internados

Características

- Frecuente entre el día 7 y 14 después de la administración de quimioterapia
- 20 a 30 % requiere hospitalización

Gérmenes más comunes

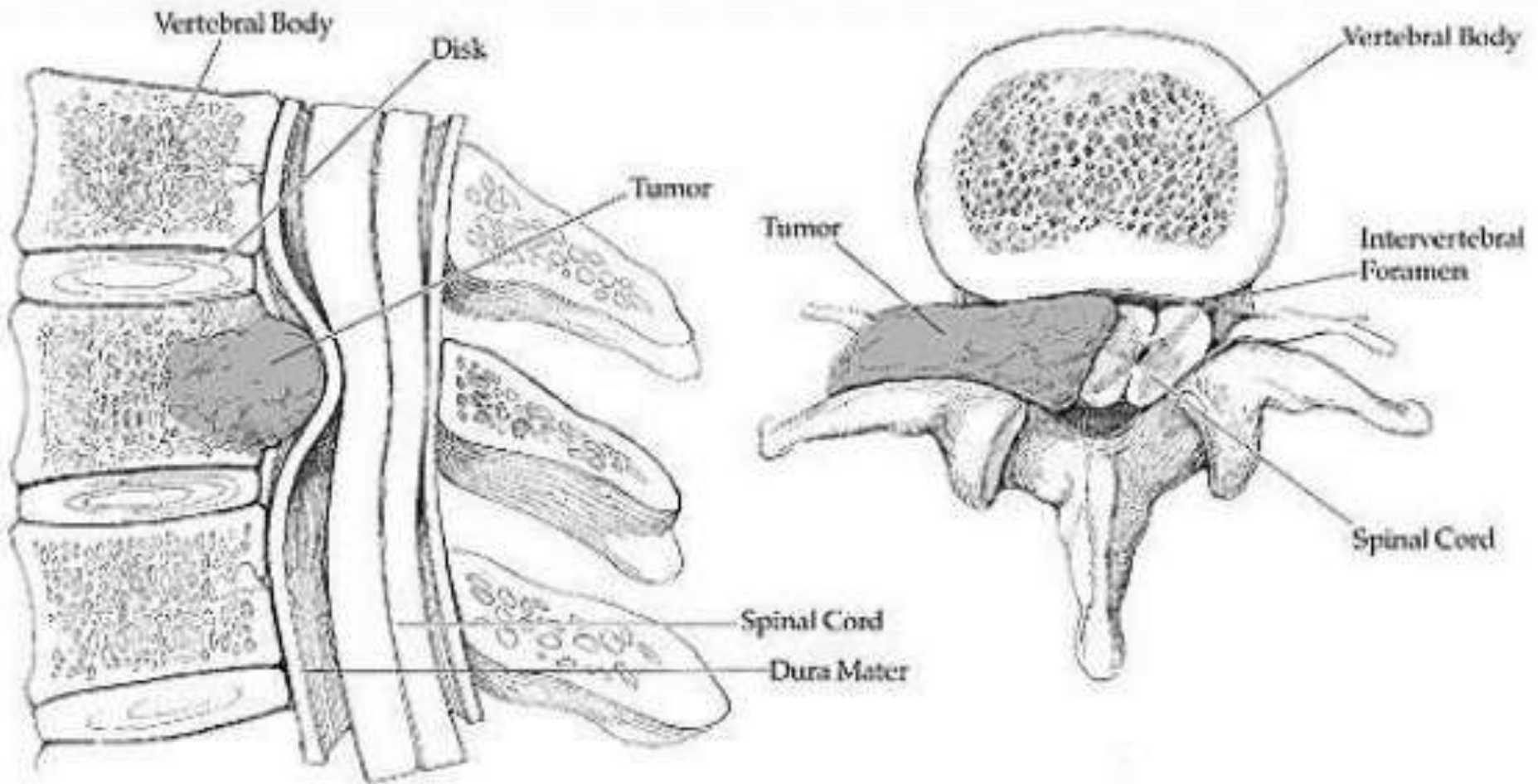
- Bacilos gram - : 52 %
- Escheria Coli : 25 %
- Klebsiela: 13 %
- Pseudomonas: 5 %

Tratamiento

- Internación con aislamiento
- Factores Estimulantes de Colonias
- Antibioticoterapia de acuerdo al germen y localización de la infección

Compresión Medular

Compresión Medular



Compresión Medular

- Lesión compresiva del canal medular
- Causa: Metástasis óseas
- Complicación neurológica frecuente
- Requiere RAPIDEZ, en el diagnóstico y tratamiento para evitar secuelas

Incidencia

- 5 al 10% de los tumores, producen CM
- Más frecuentes(70%): mama, pulmón y próstata
- Presentación inicial: 8 a 45 %
- Ubicación: Torax 70% Lumbar 20% Cervical 10%
- Más de un nivel: 10 al 30%

DIAGNÓSTICO

- Interrogatorio: (por demás orientador)
- Examen físico: (determinar nivel de lesión)
- Rx simple de Columna: (erosión de pedículos; lesión vertebral, blástica o lítica; masas paravertebrales)
- RM: (detectar compresión medular)
- Mielografía combinada con TC

COMPRESIÓN MEDULAR



TRATAMIENTO

- Corticoides: dexametasona 8mg/8hs
- Cirugía
- Vertebroplastía
- Radioterapia (tumores radiosensibles)
- Descompresión + Radioterapia

CONSIDERACIONES DE LA CIRUGÍA

- Ineficaz si la paraplejía o cuadriplejía tiene más de 24 hs.
- No recomendada, si la expectativa de vida es menor de tres meses
- Mortalidad: 0 al 13%

Hipercalcemia

Características

- Frecuente
- 10 al 20%
- Importante
- Cáncer de Mama y Mieloma

Etiología

- Mayor actividad de los osteoclastos en las metástasis óseas
- Menor excreción de calcio
- Mayor absorción intestinal

SINTOMAS GENERALES

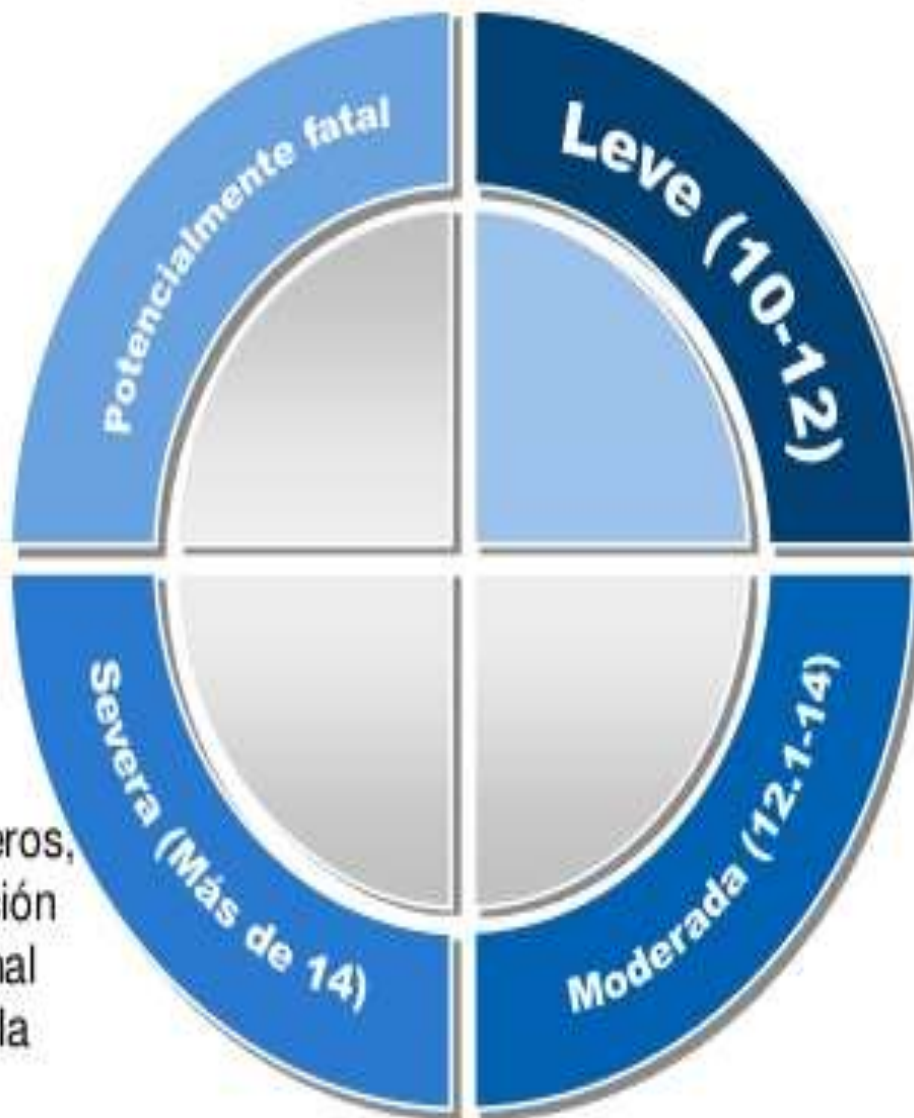
- Fatiga
- Anorexia
- Dolor óseo
- Estreñimiento
- Náuseas
- Vómitos
- Poliuria
- Polidipsia

Síntomas Neurológicos

- Letargia
- Confusión
- Psicosis
- Convulsiones
- Obnubilación

Hipercalcemia

Coma
Arritmias



Anorexia,
náuseas,
pérdida de
peso,
debilidad,
constipación y
alteraciones
en el estado
mental

Náuseas y vómito severos,
deshidratación, disfunción
renal, estado confusional
severo con pérdida de la
conciencia

Calcificación
metastásica (en
órganos)

Diagnóstico

- Aumento del calcio
- Disminución del fósforo
- ECG anormal

Tratamiento

- Hidratación
- Facilitar la excreción renal
- Inhibir resorción ósea
- Tratamiento del cáncer

Síndrome de Lisis Tumoral

Definición

- Complicaciones metabólicas que ocurren en forma espontánea o como consecuencia del tratamiento de las neoplasias

Manifestación

- Hiperuriciemia (nefropatía aguda por ácido úrico)
- Hiperfosfatemia
- Hipocalcemia
- Hiperkalemia
- Insuficiencia renal aguda

Mecanismo

Lisis de células tumorales

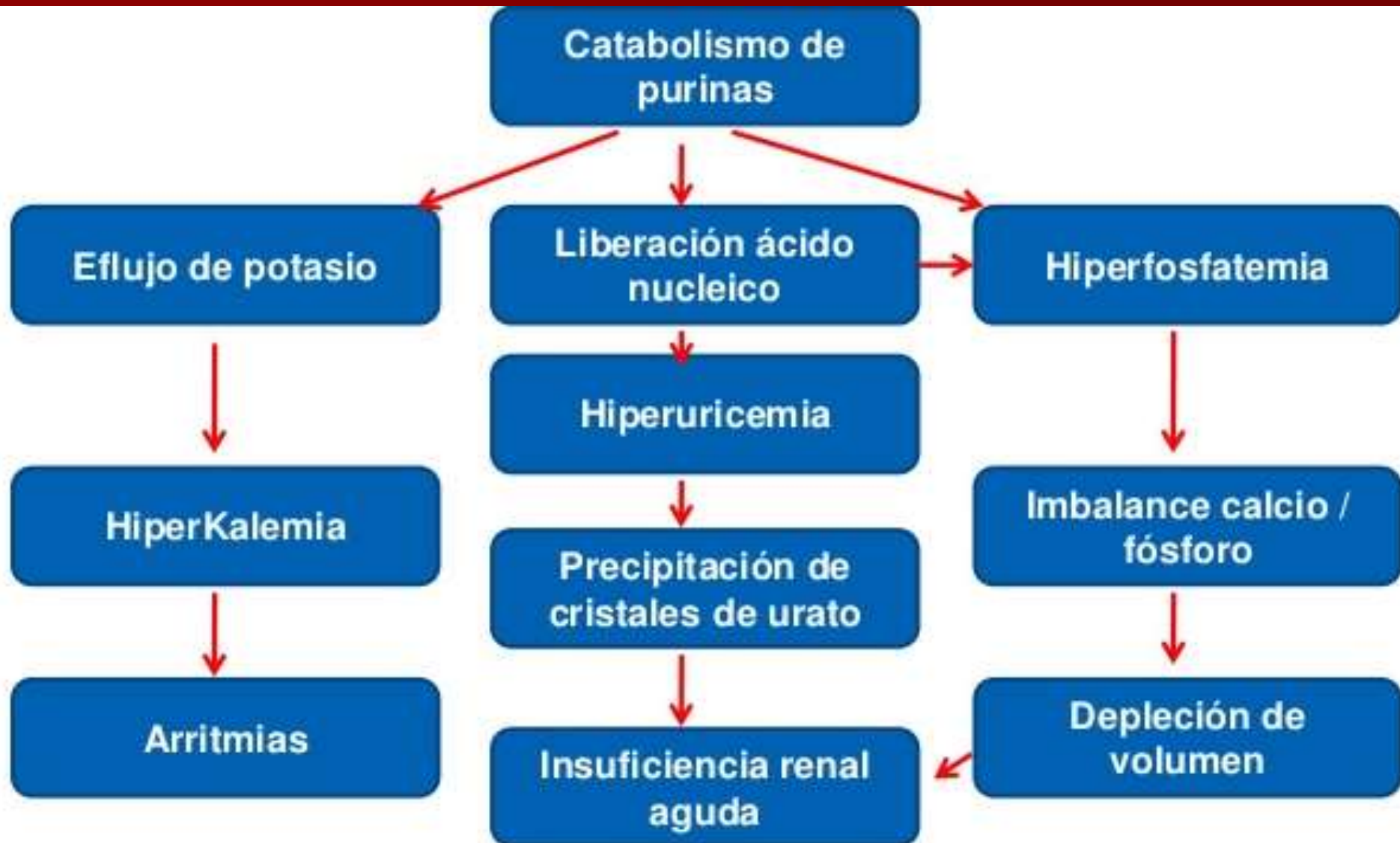
Liberan a circulación

++uratos, fosfatos y potasio

Volumen supera excreción de riñón

Hipocalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia

Síndrome de Lisis Tumoral



Diagnóstico

Con dos o más valores alterados

- Uricemia mayor a 8 mg/dL
- Potasio Mayor a 6 meq/l
- Fosfato mayor a 4, 5 mg/dL
- Calcio menor a 7 mg/dL

Clínica

- Debilidad, irritabilidad y calambres muscular (hiperkalemia)
- Tetania o confusión, convulsiones, arritmias graves (hiperkalemia)
- Oliguria y aumento de creatinina: por trastorno metabólico que produce hiperuricemia e hiperfosfatemia

Tratamiento

- Debe considerar:
 1. Preservar la función renal
 2. Prevenir las arritmias
 3. Prevenir la irritabilidad neuromuscular.

Preservar la Función Renal

- Hiperhidratación por vía intravenosa (2.500 a 3.000 ml/m²/día) para:
 1. Mejorar rápidamente la perfusión renal y la filtración glomerular
 2. Minimizar la acidosis (ya que la disminución del pH urinario promueve la precipitación de los cristales de ácido úrico) y la oliguria (un signo ominoso).

Prevenir Arritmias

- La hiperpotasemia es el componente más peligroso. Puede causar la muerte súbita por arritmia cardíaca.
- Limitar la ingesta de potasio y fósforo
- Medición frecuente de los niveles de potasio cada 4 a 6 horas
- Monitoreo cardíaco continuo

Prevenir la irritabilidad neuromuscular

- La hipocalcemia produce arritmias e irritabilidad neuromuscular
- El control de la fosfatemia puede prevenir la hipocalcemia.
- La hipocalcemia sintomática debe ser tratada con calcio en la dosis mínima necesaria para aliviar los síntomas

Genética y cáncer

GENETICA y CANCER

- El cáncer es una enfermedad genética, es decir, el cáncer es causado por ciertos cambios en los genes que controlan la forma como funcionan nuestras células, especialmente la forma como crecen y se dividen.

GENETICA y CANCER

- Los genes llevan las instrucciones para producir proteínas, que desempeñan funciones vitales en las células

Mecanismo de producción del cáncer

- Evasión de Controles: Ciertos cambios génicos pueden causar que las células evadan los controles normales de crecimiento y se hagan cancerosas.

Mecanismo de producción del cáncer

- Falta de Reparación: Otros resultan en la producción de una forma desfigurada de una proteína, por lo tanto no funcional, que normalmente repararía el daño celular, y por su estructura diferente no lo hace.

Cambios Genéticos Hereditarios

- Los cambios genéticos que fomentan el cáncer pueden heredarse de nuestros padres si los cambios están presentes en las células germinativas, que son las células reproductoras del cuerpo (óvulos y espermatozoides).
- Ese tipo de cambios, denominados cambios de la estirpe germinal, se encuentran en cada una de las células de la descendencia.

Cambios Genéticos Adquiridos

- Los cambios genéticos causantes de cáncer, pueden también adquirirse durante la vida de una persona, como resultado de errores en el ADN que ocurren al dividirse las células

Cambios Genéticos Adquiridos

- Por exposición a sustancias carcinógenas que dañan el ADN
- Ciertas sustancias químicas en el humo de tabaco, o la radiación, como los rayos ultravioletas del sol.

Cambios Genéticos Adquiridos

- Los cambios genéticos que ocurren después de la concepción se llaman cambios somáticos (o adquiridos).

Utilidad de la Genética en Cáncer

- Facilita la detección de las personas en riesgo
- Mejora la caracterización de las neoplasias malignas

Utilidad de la Genética en Cáncer

- Permite establecer tratamientos personalizados a partir de la huella molecular de la enfermedad
- Conduce al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

Detección de personas de riesgo

- La información genética es un medio para identificar a las personas con un aumento del riesgo de cáncer.
- Las fuentes de información genética son las muestras biológicas de DNA

Detección de personas de riesgo

- La información que se obtiene del DNA se puede recoger, almacenar y analizar en cualquier momento de la vida, incluso antes de la concepción y después de la muerte.

Detección de personas de riesgo

- Una de las funciones esenciales de los proveedores de atención primaria y de otros profesionales de la salud es la detección y clasificación correcta de las personas y las familias con un riesgo de cáncer elevado.

Detección de personas de riesgo

- Una vez que se identifican estas personas entonces se procede a remitirlos para que obtengan asesoramiento genético, evaluación del riesgo y se considere la necesidad de obtener pruebas genéticas, así como un plan de tratamiento.

Tratamientos

- Establecer que una persona tiene un aumento del riesgo de cáncer, tiene implicaciones importantes para poder implementar intervenciones específicas para reducir el riesgo y en algunos casos administrar tratamientos para prolongar la vida

Tratamientos

EJEMPLOS

- Tamoxifeno para el cáncer de mama
- Colonoscopia para el cáncer de colon
- Salpingooforectomía preventiva para el cáncer de ovario).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Anticuerpos Monoclonales

- Son proteínas diseñadas para que se unan a dianas específicas dentro de las células cancerosas.
- Como los anticuerpos propios del cuerpo, los anticuerpos monoclonales reconocen blancos específicos.

Anticuerpos Monoclonales

- Bloquear
- Marcar
- Transportar

Mecanismo de acción

- Constituyen un tipo de terapia dirigida al cáncer, porque están diseñados para interactuar con blancos específicos.

Mecanismo de acción

1. Como inmunoterapia

pueden ayudar a volver el sistema inmunitario contra el cáncer, marcando células cancerosas con el fin de que el sistema inmunitario las reconozca y destruya mejor.

Mecanismo de acción

Ejemplo

El rituximab, se une a una proteína llamada CD20 en las células B (linfocitos), y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya.

Mecanismo de acción

2). Acercan Células

Acercan las células T a las células cancerosas y ayudan a las células inmunitarias a destruir las células cancerosas.

Mecanismo de acción

Ejemplo

- El blinatumomab se une tanto al CD19, una proteína que se encuentra en la superficie de las células leucémicas , y a CD3, una proteína en la superficie de las células T.
- Este proceso ayuda a las células T a acercarse a las células de leucémicas para actuar sobre ellas

Mecanismo de acción

3). Interrumpir señales

Interrumpen las señales que reciben las cancerosas para crecer y multiplicarse sin control.

Mecanismo de acción

- Las células sanas del cuerpo normalmente se dividen para formar nuevas células solo cuando reciben señales claras para esta función.
- Estas señales se unen a las proteínas en la superficie de la célula, que indica a las células que se dividan.
- Este proceso ayuda a que se formen células nuevas solo a medida que el cuerpo las necesita.

Mecanismo de acción

- En algunas células cancerosas ocurren cambios en las proteínas de la superficie que ordena a las células que se multipliquen aunque no haya señales.
- Algunas terapias dirigidas interfieren con estas proteínas

Mecanismo de acción

EJEMPLO

- Enhertu mejora la supervivencia al cáncer de mama metastásico con concentraciones bajas de HER2
- Se espera que esta terapia dirigida se convierta en el nuevo tratamiento estándar del cáncer de seno (mama) metastásico con concentraciones bajas de la proteína HER2.

Mecanismo de acción

4). Antiangiogenica

- Detiene las señales que ayudan a formar los vasos sanguíneos.
- Para crecer más de cierto tamaño, los tumores necesitan crear vasos sanguíneos nuevos en un proceso que se llama angiogénesis. El tumor envía señales para comenzar la angiogénesis.

Mecanismo de acción

- Algunas terapias dirigidas llamadas inhibidores de la angiogénesis ,obstaculizan estas señales para evitar que se formen vasos sanguíneos nuevos.
- Sin estos vasos sanguíneos nuevos, los tumores se mantienen pequeños.
- Si un tumor ya tiene estos vasos sanguíneos, las terapias dirigidas destruyen los vasos sanguíneos, y esto hace que los tumores se achiquen

Mecanismo de acción

EJEMPLO

Bevacizumab:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado se une de forma selectiva al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo.

Mecanismo de acción

EJEMPLO

El VEGF es necesario para que los vasos sanguíneos crezcan dentro del tumor, para que le aportan nutrientes y oxígeno.

Cuando el bevacizumab se une al VEGF, bloquea su función, con lo que previene el crecimiento del tumor al bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos que aportan los nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor.

Mecanismo de accion

5). Transporte

Transportan a las células cancerosas sustancias que las destruyen.

Mecanismo de acción

- Se combinan con sustancias que destruyen las células, como, medicamentos de quimioterapia o con radioterapia.
- Una vez que los anticuerpos monoclonales se unen a las dianas en la superficie de las células cancerosas, las células absorben las sustancias “tóxicas” y se eliminan
- Las células sin una diana no se dañan.

Mecanismo de acción

EJEMPLO

El trastuzumab emtansina, trastuzumab-DM1, o -DM1, es un fármaco inmunoconjugado indicado para el tratamiento de ciertos pacientes adultos con cáncer de mama.

Está compuesto por un anticuerpo monoclonal, el trastuzumab, enlazado químicamente a un agente citotóxico, la emtansina.

Mecanismo de acción

6). Inducción a la Apoptosis

Las células sanas mueren de forma ordenada cuando se dañan o ya no son necesarias.

Las células cancerosas tienen formas de evadir este proceso de muerte celular.

Algunas terapias dirigidas hacen que las células cancerosas lleguen a la apoptosis.

Mecanismo de acción

- Se han identificado diferentes moléculas capaces de modificar el proceso de la apoptosis en las células tumorales, y que presentan interés como antineoplásicos

Mecanismo de accion

EJEMPLO

Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal, que se une al antígeno EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y lo bloquea.

Mecanismo de acción

Como consecuencia la célula tumoral no recibe los mensajes bioquímicos que estimulan su propagación y el crecimiento del tumor se enlentece.

Más del 80 % de los cánceres de colon, y alrededor del 90% de los de cabeza y cuello, tienen el antígeno EGFR en la superficie de sus células, por lo cual son sensibles a la acción del fármaco.

**ONCOLOGIA
MAÑANA..... HOY?**

Avances en Oncología

- Diagnósticos

- Terapéuticos

DIAGNOSTICO

LABORATORIO

Biopsia Liquida

- Se realiza en sangre, orina u otro fluido
- Busca células cancerosas, ADN, ARN u otras moléculas tumorales .
- Permite:
 1. Diagnóstico temprano.
 2. Planificar el tratamiento, determinar su eficacia y detectar recidivas.

Avances en diagnóstico

■ Inmunohistoquímica

1. Define origen de un tumor
2. Determina alteraciones genéticas
3. Marcadores de agresividad

Avances en diagnóstico

■ Estudio Molecular

1. Proceso que se usa para identificar una enfermedad por medio del estudio de las moléculas, tales como proteínas, ADN y ARN, de un tejido o líquido corporal.
2. MammaPrint: analiza 70 genes que se encuentran en las células tumorales y predice el riesgo de recurrencia

Oncología Genómica o de Precisión

- Utilidad del perfil de expresión génica en cáncer
- Subtipos moleculares del cáncer de mama
- Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama
- Dianas terapéuticas en cáncer de pulmón de célula no pequeña

Técnicas de detección molecular

- Mutación EGFR
- Translocación ALK
- Translocación ROS
- Mutación BRAF
- Reordenamientos NRTK
- Mutación HER2
- Mutación/Amplificación de MET
- Reordenamientos de RET
- Otras dianas moleculares

Imágenes

PET

- Fluorodesoxiglucosa F-18 (FDG)
- Colina (Cáncer de Próstata)
- Flúor-DOPA (ofrece alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del paraganglioma extraadrenal no maligno (PGL) y el feocromocitoma (FEO))

INTELIGENCIA ARTIFICIAL

- Screening del cáncer de mama con mamografía , cálculo de la densidad radiológica mamaria y el establecimiento de un score de riesgo
- Ejemplos de la aplicación en imágenes
 1. El estudio de tumores hepáticos;
 2. El diagnóstico de cáncer pulmonar
 3. El análisis de tumores cerebrales

IA Cáncer de Pulmón

- Diagnóstico
- Screening
- Predecir la malignidad en los nódulos pulmonares en imágenes

Terapéutica

Cirugía Laparoscópica



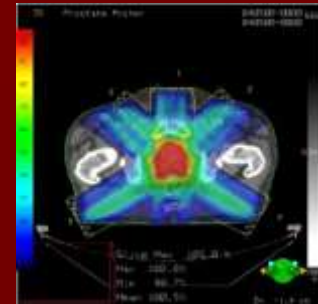
Cirugía Robótica



Radioterapia

- IMRT:

Radioterapia de Intensidad Modulada



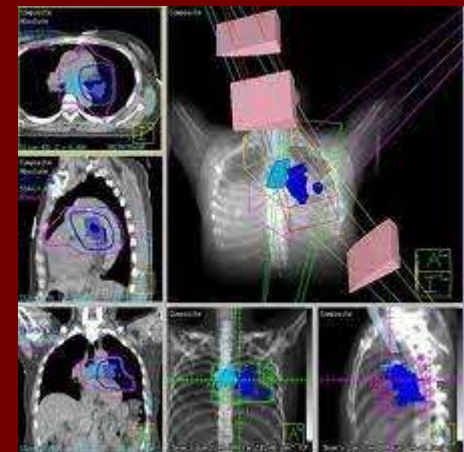
- SBRT:

Radioterapia Estereotáctica Extracraneal



- IGRT:

Radioterapia Guiada por Imágenes



Terapias Sistémicas

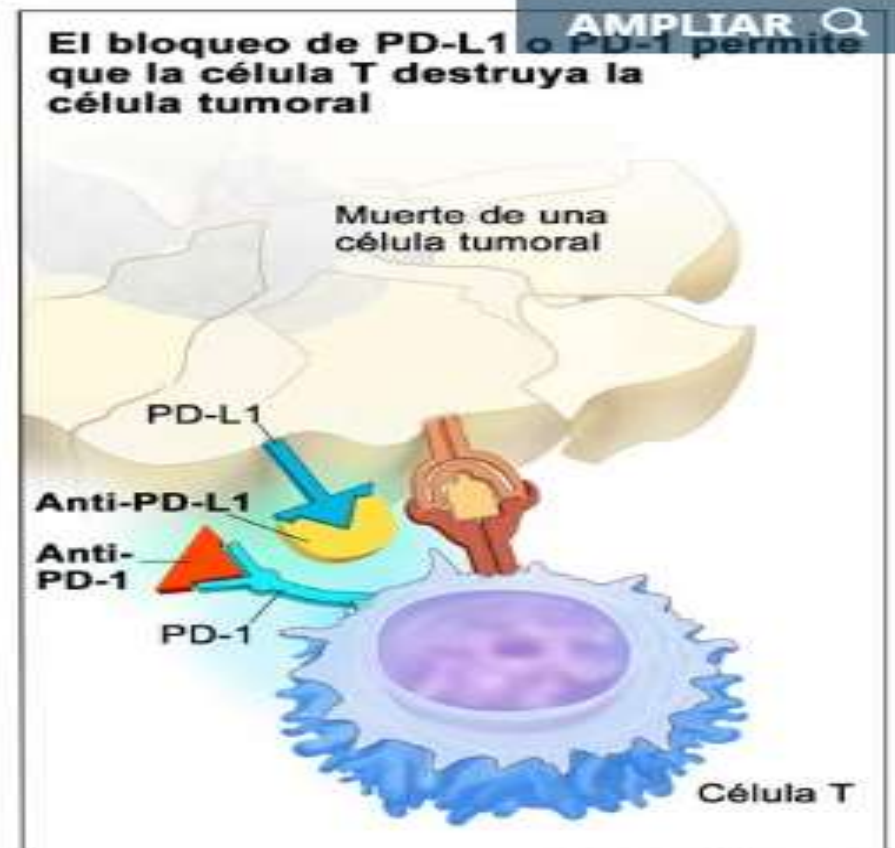
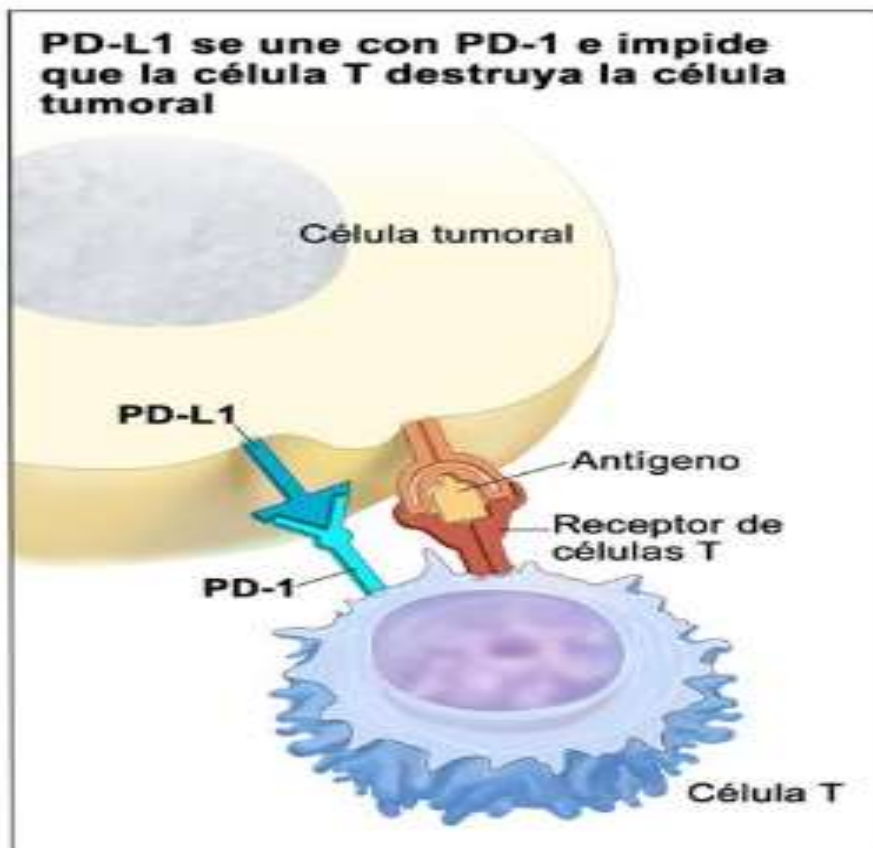
- Mas específicas
- En muchos casos puede predecir respuesta
- Toxicidades diferentes

GENES MUTADOS BCRA1 y BCRA2

- Olaparib: (Inhibidor PARP)
- Talazoparib

Inmunoterapia

- La terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario. Anti PD-1 ó Anti PD-L1



Inmunoterapia

PD-L1 +

- Pembrolizumab
- Atezolizumab

Terapias agnósticas

- No está indicada para uno o más tipos determinados de cáncer, como es habitual
- Su uso está destinado a tumores que presenten alteraciones genéticas específicas en los genes NTRK1, 2 y 3.
- Las alteraciones genéticas como éstas se determinan mediante estudios moleculares

Entrectinib

- Lo innovador es que no está aprobada para uno, dos o cinco tipos de cáncer.
- Se indica para inhibir las alteraciones de los genes NTRK que favorecen el crecimiento de algunos tumores, independientemente de si estos se alojan en el cerebro, en la mama, en el colon o donde sea.
- Todo paciente que en su testeo molecular, presente alguna fusión de los genes NTRK puede beneficiarse con esta terapia

PRIMARIO DESCONOCIDO

- DIAPOS NO USADAS

Análisis inmunohistoquímico:

- varios estudios pueden ser importantes para poder hacer estas distinciones generales, en particular, los estudios que evalúan la coloración para las queratinas, el antígeno leucocitario común y el S-100, un antígeno neuroectodérmico expresado en melanomas.[5]

Perfil de expresión génica:

- el perfil de expresión génica mediante el uso de un panel inmunohistoquímico podría permitir la identificación de un sitio de origen potencial en pacientes con adenocarcinoma de origen desconocido. Un estudio dio cuenta de la identificación de un sitio primario potencial en 14 de 22 pacientes.[6] Esta modalidad no ha sido validada contra el patrón oro y no ha sido estudiada de manera prospectiva.

Prueba del antígeno específico de la próstata (PSA)

- Este estudio histoquímico puede diferenciar con precisión tumores de origen prostático de otros tipos de cáncer. Con mayor frecuencia el cáncer de la próstata se encuentra como un cáncer de la próstata obvio a través de un examen digital rectal. Sin embargo, cerca de 3 % de los CUP resultan ser finalmente cáncer de la próstata.

Análisis de gonadotropina coriónica humana (GCH) y de alfafetoproteína (AFP)

- aunque ninguna es totalmente específica para tumores de células germinativas y la AFP no es específica para el hepatoma, son importantes porque los tumores de células germinativas se tratan eficazmente con quimioterapia de combinación; un tratamiento adecuado puede conducir a la cura.[8] El hallazgo de tumores de células germinativas por análisis genético ha sido relacionado con una tasa de respuesta alta al tratamiento con cisplatino, indicando así que los estudios moleculares o citogenéticos pueden ser útiles en la identificación de tumores no diferenciados que de lo contrario no son clasificables.[9]

Análisis de reacción en cadena de la polimerasa (RCP):

- en los pacientes en que se sospecha carcinoma nasofaríngeo, se puede usar amplificación de ADN de genomas del virus de Epstein-Barr (VEB) para el diagnóstico con tejido obtenido por biopsia de aspiración de aguja fina. La presencia de VEB en metástasis de un tumor primario oculto sugiere el desarrollo de un carcinoma nasofaríngeo evidente.[10] En un solo estudio se observó que es posible usar el marcador cromosómico i(12p) como un instrumento diagnóstico en pacientes en los que se sospecha tumores de célula germinativas de la línea media.[11]

Carcinoma de sitio primario desconocido recién diagnosticado

- La abrumadora mayoría de pacientes que presentan carcinoma de sitio primario desconocido (CUP) tienen enfermedad diseminada que es relativamente quimiorresistente. Sin embargo, hay unas pocas situaciones en las cuales se puede aplicar un tratamiento potencialmente curativo.

Ganglios linfáticos cervicales

- Si no se puede determinar ningún sitio primario, los siguientes abordajes deben ser considerados:
- Radioterapia radical con intención curativa dirigida a los ganglios linfáticos cervicales y posibles sitios de origen.[4] La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) podría tener menos toxicidad a corto y largo plazo que la radioterapia convencional en términos de xerostomía, disfagia aguda y fibrosis de piel.[5-7]
- Radioterapia preoperatoria seguida de disección radical del cuello.
- Disección radical del cuello.
- Disección radical del cuello seguida de radioterapia postoperatoria a los posibles sitios de origen.

Carcinomas precariamente diferenciados

- se deben tratar con quimioterapia intensiva como la que se usa en el tratamiento de tumores diseminados de células germinativas. vinblastina, bleomicina y cisplatino; sin embargo, algunos pacientes recibieron una modificación de este régimen que contiene doxorrubicina y algunos recibieron etopósido en lugar de vinblastina. La tasa de respuesta fue de 63 %, con una tasa de respuesta completa de más de 26 % y una supervivencia sin enfermedad a largo plazo de 16 %.[9] Se encontró que los regímenes que contenían carboplatino tenían una actividad equivalente.[10] Una combinación a base de paclitaxel produjo una tasa de respuesta del 48 % en 71 pacientes con varios tipos histológico de carcinomas de origen desconocido

Carcinomas neuroendocrinos precariamente diferenciados

- quimioterapia de combinación intensiva a base de cisplatino y 6 pacientes adicionales recibieron combinaciones de doxorubicina. Seis pacientes lograron respuesta completa y 6 de estos pacientes estaban vivos 19 a 100 meses después del diagnóstico.[12]

Carcinomatosis peritoneal

- Las mujeres con carcinomatosis peritoneal con adenocarcinoma de tipo histológico seroso, tienen respuesta favorable a la quimioterapia y un mejor pronóstico. Las tasas de respuesta y de supervivencia en estos pacientes se acercan a las observadas en pacientes con cáncer de los ovarios y se debe usar una terapia apropiada para el cáncer de ovario.[13,14]

Metástasis ganglionar axilar aislada

- Disección de ganglios linfáticos con mastectomía o radioterapia dirigida a la mama, con intención curativa o sin ella.[15]
- Disección de ganglios linfáticos con mastectomía o radioterapia dirigida a la mama, con intención curativa o sin ella, más quimioterapia adyuvante con un abordaje terapéutico adyuvante aceptado para cáncer de mama; esta opción se debe tomar en cuenta especialmente si se prueba la presencia de cáncer de mama o si otros ganglios linfáticos muestran adenocarcinoma.[16]

Metástasis de ganglio inguinal

- Disección superficial de ingle sola.
- Biopsia por escisión local, con radiación o sin esta, disección de ganglios inguinales o quimioterapia.
- En una proporción pequeña de pacientes, la escisión local sola constituye un tratamiento suficiente. La terapia inicial con radiación se puede usar con éxito en algunos pacientes, dependiendo del grado de la enfermedad y las características individuales del paciente.

SINDROME DE LISIS TUMORAL

- DIAPOS NO USADAS

- en algunos pacientes se desarrollan lesiones renales agudas graves que requieren tratamiento de reemplazo renal. Si bien las indicaciones para el tratamiento de reemplazo renal en los pacientes con SLT son similares a las de los pacientes con otras causas de insuficiencia renal aguda, los umbrales que se utilizan para los pacientes con SLT son un tanto más bajos debido a la liberación y acumulación potencialmente rápida del potasio, en particular en los pacientes con oliguria.

- La reducción del nivel de ácido úrico mediante la administración de alopurinol, y en particular de
- rasburicasa, puede preservar o mejorar la función renal y reducir los niveles de fósforo sérico, como un efecto secundario beneficioso. Aunque el alopurinol previene la formación de ácido úrico, el ácido úrico ya existente debe ser excretado. El nivel de ácido úrico puede tardar 2 o más días en disminuir, retraso que permite el desarrollo de la nefropatía por ácido úrico. Por otra parte, a pesar del tratamiento con alopurinol pueden acumularse xantinas, dando lugar a la neuropatía por xantina.

- La alcalinización urinaria aumenta la solubilidad del ácido úrico pero disminuye la solubilidad del fosfato de calcio. Debido a que es más difícil corregir la hiperfosfatemia que la hiperuricemia, en los pacientes con SLT se debe evitar la alcalinización urinaria, sobre todo cuando se dispone de rasburicasa

Cirugía en compresión medular metastásica



▪ Indicaciones

- Inestabilidad vertebral
 - Descompresión posterior
 - Considerar laminectomía si no hay inestabilidad vertebral
- Área preirradiada
- Expectativa de vida >3 meses
- No diagnóstico

▪ Limitaciones

- Ineficaz si paraplejía o cuadriplejía >24 horas
- No recomendada si expectativa de vida <3 meses
- Mortalidad 0-13%
- Complicación severa
 - Laminectomía: 0-10%
 - Resección de cuerpo vertebral: 10-54%



Radioterapia

- **Indicaciones:**
 - No candidato a cirugía.
 - Después de cirugía.
- **Objetivo:**
 - Control del dolor.
 - Control local del tumor.
- **Dosis: Variable.**
 - Generalmente pocas sesiones, altas dosis.
 - 8 Gy (1 o 2 veces).
 - MM: 30 Gy (10 sesiones).

Radiosensible	Radioresistente
Linfoma.	Melanoma.
Mieloma.	RCC.
SCLC.	NSCLC.
Ca próstata.	Sarcomas.
Ca de mama.	
Seminoma.	

Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol. 2005;23(15):3358.

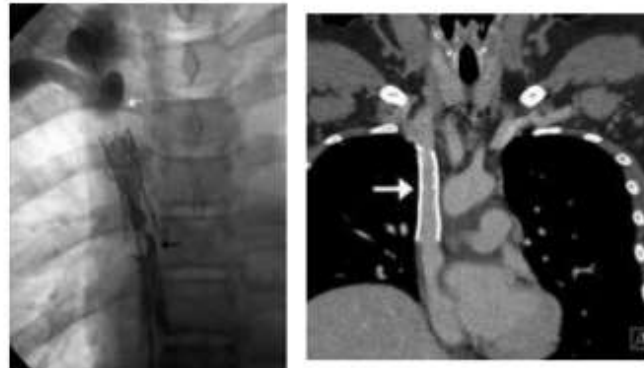
Síndrome de Vena cava superior

Síndrome de vena cava superior – Clasificación de Yu

Grado	%	
0 – Asintomático	10	Dx radiológico.
1 – Leve	25	Edema / cianosis
2 – Moderado	50	Disfagia / tos / alteración movimiento cabeza u ojos / alteración visual.
3 – Severo	10	Edema cerebral (Cefalea / mareo) Edema laríngeo leve / moderado. Disminución reserva cardíaca (síncope con movimiento)
4 – Amenaza vida	5	Edema cerebral severo (confusión) Edema laríngeo severo (estridor). Compromiso hemodinámico (síncope, hipotensión)
5 - Fatal	<1	Muerte.

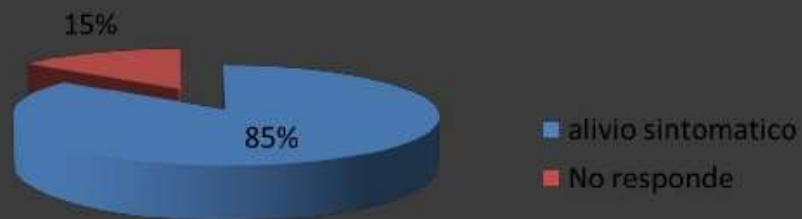
Stent vena cava superior.

- Restaura flujo venoso.
- Percutáneo por yugular, subclavia o femoral.
- Indicaciones:
 - Severo.
 - Paliación.
- Antiplaquetarios.



Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome-a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol 2008; 3: 811.

Radioterapia



**Fraccionar la radiación: 3-4 Gy inicialmente.
8 Gy en semana – 3 semanas (24 Gy totales)
80-90% NSCLC – 50% SCLC**

Quimioterapia



TERAPIAS DIRIGIDAS

- Diapos no usadas

Mecanismo de accion

- Ayuda al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas. Uno de los motivos por los que las células cancerosas crecen es porque se esconden del sistema inmunitario. Algunas terapias dirigidas marcan las células cancerosas para que el sistema inmunitario las encuentre con más facilidad y las destruya. Otras terapias dirigidas refuerzan el sistema inmunitario para que funcione mejor contra el cáncer. Para obtener más información, consulte Inmunoterapia para tratar el cáncer.

Mecanismo de acción

- ¿Cómo funciona la terapia dirigida al cáncer?
- Casi todos los tipos de terapia dirigida del cáncer funcionan bloqueando la acción de proteínas específicas que estimulan la formación y la diseminación de tumores en el cuerpo. Esta terapia es distinta de la quimioterapia, que suele destruir todas las células que se forman y se multiplican rápido. A continuación, se explican las distintas maneras en que la terapia dirigida actúa para tratar el cáncer.

Mecanismo de acción



¿Cómo funciona la terapia dirigida al cáncer?

- Casi todos los tipos de terapia dirigida del cáncer funcionan bloqueando la acción de proteínas específicas que estimulan la formación y la diseminación de tumores en el cuerpo. Esta terapia es distinta de la quimioterapia, que suele destruir todas las células que se forman y se multiplican rápido. A continuación, se explican las distintas maneras en que la terapia dirigida actúa para tratar el cáncer.
- Ayuda al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas. Uno de los motivos por los que las células cancerosas crecen es porque se esconden del sistema inmunitario. Algunas terapias dirigidas marcan las células cancerosas para que el sistema inmunitario las encuentre con más facilidad y las destruya. Otras terapias dirigidas refuerzan el sistema inmunitario para que funcione mejor contra el cáncer. Para obtener más información, consulte Inmunoterapia para tratar el cáncer.
- Detiene el crecimiento de las células cancerosas al interrumpir las señales que reciben para crecer y multiplicarse sin control. Las células sanas del cuerpo normalmente se dividen para formar nuevas células solo cuando reciben señales claras para esta función. Estas señales se unen a las proteínas en la superficie de la célula, que indica a las células que se dividan. Este proceso ayuda a que se formen células nuevas solo a medida que el cuerpo las necesita. Pero en algunas células cancerosas ocurren cambios en las proteínas de la superficie que ordena a las células que se multipliquen aunque no haya señales. Algunas terapias dirigidas interfieren con estas proteínas y evitan que las células reciban la orden de multiplicarse. Este proceso ayuda a disminuir el crecimiento sin control del cáncer.
- Enhertu mejora la supervivencia al cáncer de mama metastásico con concentraciones bajas de HER2
- Se espera que esta terapia dirigida se convierta en el nuevo tratamiento estándar del cáncer de seno (mama) metastásico con concentraciones bajas de la proteína HER2.
- Detiene las señales que ayudan a formar los vasos sanguíneos. Para crecer más de cierto tamaño, los tumores necesitan crear vasos sanguíneos nuevos en un proceso que se llama angiogénesis. El tumor envía señales para comenzar la angiogénesis. Algunas terapias dirigidas llamadas inhibidores de la angiogénesis (o medicamentos antiangiogénicos) obstaculizan estas señales para evitar que se formen vasos sanguíneos nuevos. Sin estos vasos sanguíneos nuevos, los tumores se mantienen pequeños. Y si un tumor ya tiene estos vasos sanguíneos, las terapias dirigidas destruyen los vasos sanguíneos, y esto hace que los tumores se achiquen. Consulte más información en Inhibidores de la angiogénesis.
- Transporta a las células cancerosas sustancias que las destruyen. Algunos anticuerpos monoclonales se combinan con sustancias que destruyen las células, como las toxinas, con medicamentos de quimioterapia o con la radioterapia. Una vez que los anticuerpos monoclonales se unen a las dianas en la superficie de las células cancerosas, las células absorben las sustancias que las eliminan y se destruyen. Las células sin una diana no se dañan.
- Mata las células cancerosas. Las células sanas mueren de forma ordenada cuando se dañan o ya no son necesarias. Pero las células cancerosas tienen formas de evadir este proceso de muerte celular. Algunas terapias dirigidas hacen que las células cancerosas pasen por este proceso de muerte celular, llamado apoptosis.

- La pérdida de la función normal del gen p53 puede conducir al desarrollo de
- neoplasias malignas; de hecho son muy frecuentes las alteraciones en este
- gen en una variedad de cánceres humanos (más del 50 % de los tumores
- humanos están asociados a mutaciones en p53). Hay evidencias que hacen
- pensar que el alto riesgo de la transformación maligna en ausencia de p53
- funcional, probablemente origina una oportunidad reducida de reparar el DNA y
- una incapacidad de eliminar por apoptosis la célula dañada no reparada.
- Aunque es desconocida la base real de la apoptosis inducida por este gen.23

- La apoptosis es una forma de muerte celular programada
- que tiene una vía extrínseca relacionada con los
- receptores de la muerte (Fas y el factor de necrosis
- tumoral TNF); y una vía intrínseca relacionada con la
- familia Bcl-2, involucrada con la eliminación de tejidos
- dañados, evitando la proliferación de células cancerosas.