

SELECCION

Número 49
Año XVII
JULIO 2013

VIDA

Valoración de procesos tumorales en la selección médica del riesgo



Nacional de Reaseguros S.A.

VALORACIÓN DE LOS PROCESOS TUMORALES EN LA SELECCIÓN MÉDICA DEL RIESGO

Cuando se nos presenta un candidato con un tumor clasificado como T3, N0, M0 o un melanoma Clark II o Breslow 1,5 mm, o un carcinoma de próstata Gleason 7 que ha sido operado hace 2-4-8... años, nos enfrentamos en general a una situación compleja y que requiere unas bases de estudio y análisis mínimos si queremos llegar a una comprensión de la situación actual y del pronóstico a medio o largo plazo.



Es un tema importante si consideramos que en las sociedades industrializadas el cáncer en la segunda causa de mortalidad, siendo responsable de entre el 20-25% de las muertes (según diferentes estadísticas, sexo y grupos de edad contemplados).

Debemos iniciar esta exposición mencionando que según el origen tumoral tendremos unas herramientas de trabajo o selección diferentes, o lo que es lo mismo, no se pueden establecer normas de clasificación universales y válidas para todos los tumores. Se emplean métodos de selección diferentes según los casos, como enseguida veremos.

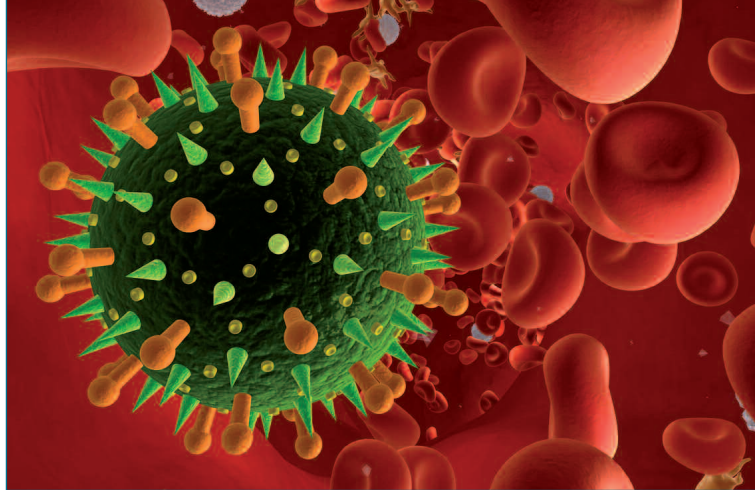
Vamos a comentar una serie de conceptos generales para después centrarnos en los tumores que más frecuentemente observamos en la práctica diaria.

Clasificación entre tumores benignos y malignos:

Los tumores se clasifican en benignos o malignos atendiendo más al comportamiento que a la celularidad, aunque ésta también es importante. Los tumores benignos, en general, crecen despacio, no invaden los tejidos contiguos y no producen invasión a distancia o metástasis. Los malignos crecen rápidamente y tienden a invadir estructuras próximas y lejanas a su lugar de origen.

Diferenciación: Hablamos de tumores bien, moderadamente y mal diferenciados, para indicar los tumores que se parecen mucho al tejido del que provienen, o bien se diferencian en un grado moderado o en alto grado, al extremo de no poderse asegurar el tipo histológico básico. Los tumores mal diferenciados tienen tendencia a contener frecuentes células en división o mitosis, contener hemorragias en su interior y ser más invasivos y, por tanto, comportarse con una alta tasa de malignidad. En ocasiones observamos en los informes los términos de displasia, hiperplasia atípica, proliferación atípica, neoplasia intraepitelial y carcinoma “in situ”, para indicar situaciones de difícil interpretación, premalignidad o malignidad en un estado inicial. La displasia y la hiperplasia atípica indican una situación irritativa que puede evolucionar hacia una malignización franca de persistir el estímulo irritante. Son reversibles. El carcinoma “in situ” no es reversible y son células localizadas en un punto de la anatomía con potencial invasivo local y a distancia, pero que todavía no han desarrollado esta facultad.

Euploidía: Es el estado de una célula o un organismo con número completo de cromosomas según corresponde a su especie. Por ejemplo, una célula humana no germinal tiene 46 cromosomas. Ploidía es el número de juegos completos de cromosomas en una célula biológica. En el ser humano las células somáticas, que componen básicamente todo el organismo, son



diploides (con dos juegos completos de cromosomas, una serie derivada de cada uno de los padres), pero las células sexuales (óvulo y espermatozoides) son haploides. O sea que las células sexuales tienen en la especie humana 23 cromosomas (monoploides o haploides) mientras que las células somáticas tienen dos juegos de 23 cromosomas o 23 pares= 46 cromosomas (diploides). Es importante tener claro este concepto porque en algunos informes de estudios patológicos de tumores se menciona el termino de “poliploidía o tetraploidía” que significa que hay un número de juegos diferentes de los 2 habituales. Considerando que cada vez está más claro que la enfermedad cancerosa es una alteración genética, cuando se nos informa que hay un alto grado de aneuploidía o de desorden en el número de juegos de cromosomas, debemos considerar que el pronóstico del paciente afectado es peor. Lo que es normal en las plantas, que a veces tienen 2-4 y hasta 6 juegos de cromosomas en sus células, en los vertebrados indica en general una evolución hacia la autodestrucción. Cuando se habla de un número aumentado de células en proceso de mitosis o de división, también estamos considerando un factor de desorden o en general de un mayor grado de agresividad tumoral.

Terminología: La mayoría de los tumores se originan en las células epiteliales o de recubrimiento y se denominan carcinomas. El apellido o prefijo “adeno” indica la proveniencia de epitelio glandular. El tipo escamoso o epidermoide (contienen queratina) se asemeja al epitelio de recubrimiento plano en la epidermis o del tejido bronquial. Otros tipos de neoplasias malignas se nombran de acuerdo con el tejido del que se originan, y así los sarcomas provienen del tejido conectivo o de unión, los linfomas del tejido ganglionar-linfoide, etc.

Estadaje o clasificación TNM: A menudo nos encontramos con siglas que corresponden a esta clasificación, que básicamente se resume en lo siguiente:

Clasificación TNM				
T	Tx-No se sabe tamaño	T0-No se encuentra tumor	Tis-Carcinoma “in Situ”	T1-2-3-4 = tumor de 1-2... cm
N	Nx-No se sabe si existe invasión ganglionar	N0 - Sin metástasis ganglionar		N1-N2-N3... = 1-2-3... ganglios invadidos
M	Mx-No se sabe, no se ha investigado si hay metástasis distantes	M0 - Sin metástasis		M1-M2-M3... = 1-2-3... metástasis a distancia

Clasificación general en relación con clasificación TNM:

Clasificación general de los tumores		
0	Tis - T0, N0, M0	Carcinoma in situ - sin signos de invasión
I	T1 ó 2 - N0 - M0	Enfermedad local o aislada
II	T3 -N0-M0 ó T1,2 -N1-M0	Tumor local grande sin invasión ganglionar o invasión puntual de ganglio linfático
III	T4 - N1 ó 2 - M0	Enfermedad local en mayor grado que en estadio II con invasión linfática
IV	T1,2,3,4-N0,1,2-M1	Diferente tamaño de tumor local, con o sin adenopatías pero con metástasis

Marcadores tumorales de utilidad clínica:

Debemos tener en cuenta que los marcadores, debido a la pequeña prevalencia de la enfermedad en la población general y a la poca sensibilidad/especificidad que presentan, no son pruebas que se puedan utilizar comúnmente para la valoración o revisión general de la persona. Solamente la PSA (próstata) se ha difundido

ampliamente y, con mayor o menor aceptación, se sigue usando por los especialistas en el aparato urinario e incluso por los generalistas. Es posible que la situación cambie en el futuro con los avances tecnológicos. Hoy por hoy son pruebas de alto precio y se usan sólo cuando hay una sospecha clínica basada en datos objetivos.

Marcadores tumorales		
CEA, CA 27-29	Antígeno Carcinoembriónico / Carbohidrato 27-29	Cáncer MAMARIO
CEA		Tumores de tipo GASTROINTESTINAL- hepato - pancreático
PSA	Antígeno Prostático Específico	PRÓSTATA
AFP-CEA	Alfa-Feto-Proteína	HEPATOCELULAR
CA 125	Carbohidrato 125	OVARIO
AFP-HCG-LDH	HCG ➔ Hormona Coriónica Gonadotrópica	TESTICULAR
Tiroglobulina / Calcitonina		TIROIDES
Proteína de Bence Jones	(En orina)	MIELOMA MÚLTIPLE

Tumores más frecuentes:

CÁNCER DE PULMÓN. Es la neoplasia sólida que en frecuencia ocupa el segundo lugar (en el varón después del cáncer prostático y en la mujer después del mamario), pero el que produce un mayor número de muertes en ambos sexos. El 90% de los casos son a consecuencia del tabaco. Desde el punto de vista clínico, se diferencia el tumor de células pequeñas o avelana, que responde

parcialmente a la quimioterapia, y el de células no pequeñas, que no responde y que se subdivide en el tumor pulmonar de células grandes, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma. Cuando se descubre un tumor de células NO pequeñas, en más del 70% de los casos el tumor es inoperable por haber invadido los ganglios mediastínicos o haber metastatizado a distancia.

Conducta a seguir cuando existe una historia de cáncer pulmonar	
En primeros 6 años tras la intervención	Aplazar
Después de 6 años de aparente éxito	Solicitar informes actualizados que confirmen la ausencia de recaídas y un buen estado clínico Aplicar una sobreprima del 10 por mil hasta completar los 10 años tras la intervención quirúrgica exitosa

CÁNCER COLORECTAL. Después de la neoplasia pulmonar es el tumor que causa más muertes. Su probabilidad de aparición aumenta nítidamente a partir de los 40 años, alcanzando la máxima frecuencia hacia los 70 años. Las revisiones por endoscopia son convenientes en la población general cada 5 años entre los 50 y los 80 años, y si hay historia familiar cada 1-2 años entre los 40 y los 80 años, según aconseje el especialista en enterología. Los factores que predisponen a esta tumoración son, aparte de la edad, una alimentación rica en grasa animal y pobre en fibra, una historia familiar o personal de tumoraciones previas, la colitis ulcerosa y la presencia de pólipos adenomatosos. La

eliminación de los pólipos en las revisiones elimina neoplasias “in situ”, con lo que se previene el desarrollo de tumores. De ahí el interés en las revisiones endoscópicas. Dentro de la categoría de los pólipos, el adenoma viloso es el que se asocia a un mayor grado de malignidad. Según el grado de invasión se realiza la siguiente clasificación de Astler-Coller, que tiene interés por el pronóstico que asocia:



Clasificación de Astler-Coller para los tumores de colon-sigmoide-recto		
ESTADIO	DESCRIPCIÓN	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
A	Tumor localizado en la mucosa y submucosa	90%
B1	Se extiende hasta la lámina propia - Sin adenopatías	70-85%
B2	Penetra la capa muscularis - Sin adenopatías	70-85%
C1	El tumor se localiza en la pared del intestino - Con adenopatías	45-60%
C2	El tumor perfora toda la pared intestinal y llega a la grasa pericólica con adenopatías positivas	45-60%
D	Metástasis a distancia	Inferior al 30%

Conducta a seguir cuando existe una historia de cáncer sigmoides, colon o recto

En primeros 5 años tras la intervención	Aplazar
Después de 5 años de aparente éxito	Solicitar informes actualizados que confirmen la ausencia de recaídas y conocer la situación del tránsito intestinal en la actualidad (¿colostomía?), asociación de posible presencia de colitis ulcerosa... Aplicar una sobreprima del 5-8 por mil según características clínicas y anatomopatológicas actuales, hasta completar los 10 años tras la intervención quirúrgica exitosa

CÁNCER MAMARIO. Es la neoplasia más frecuente en mujeres, aunque en cuanto a mortalidad ha sido superada por el cáncer de pulmón. Esto se debe, muy probablemente, a la mejor y mayor vigilancia preventiva del tumor mamario por un lado, y por otro al mayor consumo de tabaco por parte de las mujeres en los últimos lustros. Se estima que una de cada 8 mujeres padecerá este tipo de tumor a lo largo de su vida. Como prevención se recomienda que las mujeres sean examinadas con mamografía cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, y si hay más de un cáncer del mismo tipo en los familiares próximos (madre, tías carnas, hermanas), a partir de los 30 y con mayor rigor o sin permitir olvidos.

Los factores a considerar con respecto al riesgo son el tamaño del tumor original (buen pronóstico por debajo de 1 cm, riesgo medio entre 1 y 2 cm, riesgo agravado por encima de 2 cm) y la invasión ganglionar, siendo muy favorable el hecho de no tener contaminación en ningún ganglio, y siendo el riesgo de tipo intermedio cuando sólo un ganglio ha sido afectado. Además, si hay pocas mitosis, euploidía y receptores hormonales (receptores estrogénicos y progesterona) positivos, el pronóstico mejora. Por último se tiene en consideración el tipo celular, dado que los tipos de cáncer mucinoso, papilar y medular-tubular tienen mejor pronóstico. En cambio, el tipo “comedo” tiene un pronóstico peor.

Con la mayor aplicación de las campañas preventivas se ha incrementado la detección de un mayor número de “carcinomas in situ”, que básicamente son de dos tipos: el ductal y el lobular. En los casos de “carcinoma in situ” ductal hay que tener en cuenta que muy a menudo son tumores de tipo multicéntrico, o con tendencia a estar presentes en varios lugares, por lo que es preferible hacer una extirpación completa de la glándula mamaria. En el tipo lobular no hay el mismo grado de agresividad que en el ductal y sólo es necesaria la extirpación en bloque del área



afectada (lumpectomía), pero es un indicador de que pueden surgir nuevos tipos de cáncer mamario en el futuro y por ello es importante adoptar medidas preventivas o de inspección periódica. Cuando se observa una tendencia familiar, los marcadores genéticos mejor estudiados son el BRCA 1 y 2, que son causa del 80% de los tumores mamarios hereditarios, pero que en conjunto sólo son responsables del 5-6% de todos los tumores mamarios.

Consideraciones pronósticas y de selección

ESTADIO	A LOS 10 AÑOS “SIN ENFERMEDAD”	NORMATIVA DE SELECCIÓN
I (Tumor < 2 cm, NO invasión ganglionar)	83%	Aplazar 4 años y añadir un 3 por mil de sobreprima hasta llegar a los 10 años tras el tratamiento
IIA (T1-N1)	71%	Aplazar 5 años y añadir 4 por mil de sobreprima hasta llegar a los 10 años tras el tratamiento
Resto de casos	Indeterminado	Aplazar 6 años desde el final del tratamiento y aplicar una sobreprima del 10 por mil hasta llegar a los 10 años tras el tratamiento

Conducta a seguir cuando existe una historia de cáncer de mama

En primeros 5 años tras la intervención	Aplazar
Después de 5 años de aparente éxito y menos de diez años	Solicitar informes actualizados que confirmen la ausencia de recaídas. No se debe aceptar ningún caso sin reconocimiento médico que valore informe operatorio y oncológico en su conjunto, estado general, presencia de ganglios axilares patológicos y presencia de dolores óseos o alteraciones respiratorias Aplicar una sobreprima del 5 por mil hasta completar 10 años tras el tratamiento

CÁNCER PROSTÁTICO. Después de las neoplasias cutáneas, la prostática es la más frecuente en varones y la segunda causa de muerte por tumoración maligna después del cáncer de pulmón. Curiosamente, después del uso generalizado del marcador “PSA” la frecuencia o incidencia del cáncer prostático se elevó marcadamente, para después bajar y estabilizarse, aunque, repetimos, es una tumoración muy frecuente en varones y el tratamiento a seleccionar presenta mucha controversia en el ámbito individual, dependiendo de los efectos secundarios, que se deben detallar al paciente según el método empleado (cirugía radical, radiación, quimio-hormonoterapia), y de la esperanza de vida teniendo en cuenta otros factores de riesgo.

Para la consideración de la situación de riesgo se utiliza la escala de GLEASON, que se basa en la diferenciación patológica del tejido examinado al microscopio, y la escala TNM según el cuadro que vemos a continuación:



Valoración de la extensión del cáncer prostático

ESTADIO TNM	DESCRIPCIÓN
T1a	Menos del 5% de células tumorales y bien diferenciadas
T1b	Algo más del 5% de células tumorales bien diferenciadas o algo menos diferenciadas
T1c	Se asocia elevación de la PSA y la palpación prostática es dudosa
T2a	Se palpa un nódulo o abultamiento en un solo lóbulo prostático de menos de 1,5 cm.
T2b	Hay un solo nódulo y está limitado a uno de los lóbulos prostáticos pero mide más de 1,5 cm
T2c	Los 2 lóbulos prostáticos están afectados por la presencia de durezas
T3a	El tumor se extiende por fuera de la cápsula prostática y pesa menos de 70 gramos
T3b-c y T4	Pesa más de 70 gramos y se observa fijación o adherencia a las paredes pélvicas
N1,2,3	Se demuestra la presencia de invasión linfática más o menos generalizada
M1,2,3	Metástasis más o menos amplia, a distancia

La escala de GLEASON, hoy ampliamente utilizada, se basa en que de las múltiples biopsias que se toman de la próstata una vez que se ha llegado a la conclusión de la posible o probable presencia de tumoración (por endurecimiento prostático en el tacto rectal, elevación de la PSA en sangre o sintomatología manifestada por el paciente en forma de alteraciones en la micción, dolor local, sangre en orina...), se eligen las dos muestras más representativas, y a cada una de las muestras se le aplica un número que varía entre 0 y 5 según el grado de

diferenciación celular (0 = tejido normal; 1 = mínima diferenciación, ... ; 5 = máximo desorden, malignidad o diferenciación celular). Se suma el resultado de las 2 biopsias más representativas y se obtiene un resultado que varía entre 0 y 10, de forma que entre un índice 2 y 3 estamos hablando de un estado similar al “carcinoma in situ”, que frecuentemente se denomina también “neoplasia prostática intraepitelial”. Los grados Gleason 7-10 indican un mal pronóstico y se considera en asociación a la escala TNM.

Muy relacionada con la valoración de esta neoplasia se considera la elevación de la PSA, que en general se supone normal hasta el valor de 4 nanogramos. Hay que tener en cuenta que se puede elevar con la hipertrofia y la inflamación prostática - prostatitis. Además se tiene en cuenta el cociente entre la fracción de PSA libre y la PSA total o asociada a la alfa antitripsina. Si este cociente supera el 20% suele

indicar benignidad. También se tiene en cuenta la velocidad de elevación, de forma que si en un año se eleva por encima de 0,75 nng es un signo negativo o que favorece el desarrollo de una neoplasia maligna. Después de la prostatectomía radical o extirpación completa de la próstata la PSA debe situarse en un nivel 0 ó de 0,1 nng/ml.

Conducta a seguir cuando existe una historia de cáncer prostático operado	
En primeros 5 años tras la intervención	Aplazar
Después de 5 años de aparente éxito	Solicitar informes actualizados que confirmen la ausencia de recaídas o metástasis, así como las valoraciones previas a la cirugía, incluidos los valores de PSA y el índice anatomo-patológico GLEASON Estudio actual de PSA y de pruebas de función hepática Si el tumor original estaba limitado a la próstata sin rebasarse su cápsula y actualmente no hay indicios de recaída, se puede asegurar a tasa normal Si la cápsula prostática se había rebasado hay que individualizar el caso, pero en general es mejor aplazar hasta superarse los 10 años tras la intervención

CÁNCER VESICAL. La clasificación y el pronóstico de esta neoplasia, también muy relacionada con el uso del tabaco, se basa en la biopsia que se hace por vía transuretral con el cistoscopio y que, para ser válida, debe incluir a la capa muscularis. El primer signo o síntoma que el paciente expresa es la eliminación de sangre en la orina, que aparece de forma indolora y no asociada a otros síntomas. Interesa diferenciar entre el cáncer localizado en

un pólipo (que aunque tenga tendencia a reproducirse tras los lavados con quimioterápicos tiene un buen pronóstico con supervivencias por encima del 90% a los 5 años) y los tumores más agresivos, regionales o con invasión por fuera de la cápsula vesical, con supervivencias mucho menores a los 5 años. La enfermedad regional o extendida requiere la eliminación completa de la vejiga.

Valoración de la extensión del cáncer vesical	
ESTADIO TNM	DESCRIPCIÓN
Tis	Carcinoma "in situ" (tumor plano)
Ta	Tumor papilar no invasivo (limitado al epitelio de recubrimiento interno)
T1	Con invasión de la submucosa o lámina propia
T2	Con invasión de la mitad interna de la capa muscularis
T3a	Con invasión de la mitad externa de la capa muscularis
T3b	Los 2 lóbulos prostáticos están afectados por la presencia de durezas
T3c	El tumor se extiende a la grasa peri-vesical
T4a	Con invasión de estructuras adyacentes de la vejiga y a ganglios linfáticos regionales
T4b	Extensión fuera de la zona pelviana o a la pared pélvica

Conducta a seguir cuando existe una historia de cáncer de vejiga urinaria	
En primeros 5 años tras la intervención	Aplazar
Después de 5 años de aparente éxito	Solicitar informes actualizados que confirmen la ausencia de recaídas o metástasis Es importante diferenciar los tumores agresivos con múltiples recaídas e invasión de la pared vesical, de aquellos que se controlan bien y que hace más de 5 años que no han tenido recidivas. Estos últimos se pueden asegurar con una tasa de sobreprima del 3 al 5 por mil hasta cumplidos los 10 años. Los primeros en cambio, es preferible aplazarlos hasta cumplido un periodo de 5 años sin recaídas

MELANOMA. Es el tumor que más ha crecido en frecuencia o presentación, debido probablemente a una exposición creciente y exagerada a los rayos solares en los últimos lustros. La piel muy clara o rubicunda, la historia personal o familiar de nevos melánicos múltiples, melanomas previamente tratados, o también la tendencia a quemarse por la radiación solar, son factores que pueden marcar predisposición. Junto con el tumor de mama, se trata de una neoplasia que puede recurrir después de los 10 años tras finalizar un tratamiento, que es el límite generalmente establecido de curación definitiva. Se distingue entre el tipo superficial, que es el más numeroso (en torno al 70%), y el nodular, que se eleva más sobre la superficie de la piel y que es más maligno por penetrar más en las capas profundas. Para valorar su extensión y consecuentemente tener una idea del pronóstico, se usa la escala de CLARK, que describe el nivel alcanzado según



capas, y el sistema de BRESLOW, que indica en milímetros la profundidad alcanzada desde la capa granular de la epidermis. Aunque los melanomas se originan en su inmensa mayoría en la piel, también se pueden producir en la capa coroides del ojo, en cuyo caso tienden a metastatizar en el hígado.

Valoración de los melanomas

CLASIFICACIÓN TNM	Nivel/CLARK	CLARK-DESCRIPCIÓN	BRESLOW- PROFUNDIDAD
T1 N0 M0	I	Limitado a epidermis	< 0,75 mm 0,76 a 1,5 mm 1,5 a 4 mm Superior a 4 mm
T1 N0 M0	II	Invade la dermis papilar	
T2 N0 M0	III	Se extiende a toda la dermis papilar	
T3 N0 M0	IV	Invade la capa reticular dérmica	
T4 N0 M0	V	Invasión de tejido subcutáneo	
T? N1-2 M1-2	Describe la invasión de ganglios linfáticos o la presencia de metástasis a distancia		

Selección basada en la valoración histológica

CLARK I y II ó BRESLOW < 0,75	Tras 5 años sin recaídas se puede asegurar a tasa normal
CLARK III y IV ó Breslow < 4 mm	Aplazar hasta 10 años y, si no hay recaídas, aplicar tasa normal
CLARK V ó BRESLOW > 4 mm	Sólo asegurable si han transcurrido 15 años sin evidencia de recaída



SELECCION

VIDA

Depósito legal:M-344-97

SELECCION VIDA es una publicación editada por el Dpto. Técnico de NACIONAL DE REASEGUROS, S.A. en colaboración con el Doctor Manuel Cid. Zurbano, 8 - 28010 Madrid
www.nacionalre.es - nr@nacionalre.es