

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 5, NÚM. 1 ENERO-FEBRERO 2006

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

**La nueva directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología y la gaceta de oncología**

*R. Ocampo Le Royal*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Anemia en pacientes con cáncer**

*R. de la Peña López*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Utilidad de las clasificaciones clínicas en el carcinoma hepatocelular**

*J. Meza Junco, A. Montaña Loza y D. Green Renner*

**Factores pronósticos en colangiocarcinoma**

*X. Gómez Roel, O. Arrieta y E. León Rodríguez*

**Tratamiento de los linfomas no Hodgkin relacionados con SIDA: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

*E.G. Hernández Rivera, X. Gómez Roel, J. Uriarte Duque y Á. Villasís Kever*

**Cáncer de origen primario desconocido: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

*D. Green Renner, H. I. Ayala Palma, M.G. Candelaria Hernández, R. Sosa Sánchez y E. León Rodríguez*

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA  
2006-2007**

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL  
*Presidente*

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS  
*Vicepresidente*

DRA. PATRICIA CORTES ESTEBAN  
*Secretaria*

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS  
*Tesorera*

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO  
DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE  
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS  
*Vocales*

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ  
*Coordinador de capítulos*

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO  
DR. EDUARDO ARANA RIVERA  
*Consejeros*

GUADALUPE PALACIOS VINEROS  
*Asistente editorial*

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

**Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología**

Enero - Febrero 2006, Vol. 5 Núm. 1

## EDITORIA EN JEFE:

**Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

## EDITORES ASOCIADOS

**DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL**

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS**

Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

**DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. EDUARDO ARANA RIVERA**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL**

Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**

Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

**DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO**

Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

**DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO**

Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

## COMITÉ EDITORIAL

**DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR**

Psico-oncología

**DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ**

Apoyo nutrición

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS**

Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

**DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS**

Prótesis maxilofacial

**DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ**

Tumores de cabeza y cuello

**DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA**

Biología molecular

**DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS**

Tumores urológicos

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**

Tumores de tórax y mediastino

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Tumores de colon, recto y ano

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD**

Piel y melanoma

**DRA. AÍDA MOTA GARCÍA**

Radioterapia

**DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ**

Colposcopia

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO**

Bioética

**DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ**

Genética clínica y consejo genético

**DR. JOSÉ RUANO AGUILAR**

Oncología pediátrica

**DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO**

Tumores mamarios

**DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES**

Cirugía reconstructiva oncológica

**DR. JUAN ALEJANDRO SILVA**

Oncología médica

**DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**

Linfomas

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**

Tumores ginecológicos

**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES**

Cuidados paliativos y control del dolor

**DR. SERGIO TORRES VARGAS**

Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

**DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN**

Genética clínica y consejo genético



Editado por:  
MASSON DOYMA  
MÉXICO

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac  
03920, México, D.F.  
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director general:  
Alejandro González Peña

Coordinadora editorial:  
Rosa María Oliver Villanueva

Ejecutivo de ventas:  
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:  
Martha García Lomelí

## Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

**Suscripción \$ 1,000.00**

Registro No. 04-2003-090317145700-102

**Periodicidad**

Seis números al año

**SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.**  
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760  
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx  
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

---

VOLUME 5, NUMBER 1, JANUARY-FEBRUARY 2006

### EDITORIAL

- The new director of the Mexican Society of Oncology and the magazine of oncology** 1  
*R. Ocampo Le Royal*

### ARTICLE OF REVISION

- Cancer related anemia** 2  
*R. de la Peña López*

### ORIGINAL ARTICLES

- Utility of the clinical classifications in hepatocellular carcinoma** 6  
*J. Meza Junco, A. Montaña Loza y D. Green Renner*

- Prognostic factors in biliary tract cancer** 12  
*X. Gómez Roel, O. Arrieta y E. León Rodríguez*

- Treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: experience in the National Institute of Medical Sciences and Nutrition** 16  
*E. G. Hernández Rivera, X. Gómez Roel, J. Uriarte Duque y A. Villasís Keever*

- Cancer of unknown primary site: experience at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition** 24  
*D. Green Renner, H. I. Ayala Palma, M.G. Candelaria Hernández, R. Sosa Sánchez y E. León Rodríguez*

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

---

VOLUMEN 5, NÚMERO 1, ENERO-FEBRERO 2006

### EDITORIAL

**La nueva directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología y la gaceta de oncología** 1  
*R. Ocampo Le Royal*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Anemia en pacientes con cáncer** 2  
*R. de la Peña López*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

**Utilidad de las clasificaciones clínicas en el carcinoma hepatocelular** 6  
*J. Meza Junco, A. Montaña Loza y D. Green Renner*

**Factores pronósticos en colangiocarcinoma** 12  
*X. Gómez Roel, O. Arrieta y E. León Rodríguez*

**Tratamiento de los linfomas no Hodgkin relacionados con SIDA: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”** 16  
*E.G. Hernández Rivera, X. Gómez Roel, J. Uriarte Duque y A. Villasís Keever*

**Cáncer de origen primario desconocido: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”** 24  
*D. Green Renner, H. I. Ayala Palma, M.G. Candelaria Hernández, R. Sosa Sánchez y E. León Rodríguez*

## La nueva directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología y la gaceta de oncología

---

**E**l presente número de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) es el primero que aparece con la nueva directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología A.C. (SMeO) para el bienio 2006-2007, y es nuestro pensamiento y deseo que continúe la publicación de manera ininterrumpida, pues estamos conscientes que la creación, desarrollo y perfeccionamiento de la GACETA es una de las grandes aportaciones realizadas por las mesas directivas anteriores y de todos los socios; debemos apoyar con entusiasmo al comité editorial y en particular a la editora en jefe que ha sabido, con gran tino, inteligencia y conocimiento, conducir la revista GAMO, logrando que en la actualidad goce de gran prestigio, convirtiéndose en el principal vehículo donde los oncólogos mexicanos exponen y difunden lo que realizan en el campo de la oncología; se cuenta además con múltiples participaciones de médicos extranjeros, lo cual reafirma la percepción de que la gaceta goce de renombre.

En la actual mesa directiva sabemos que la SMeO está integrada por prestigiados oncólogos de la República Mexicana, quienes realizan actividades oncológicas de gran calidad, marcando en muchos casos el rumbo en la oncología mexicana. A todos ellos les decimos que la SMeO tiene gran interés en su participación en los siguientes números de la gaceta, el proceso de recepción y selección de artículos se realizará en coordinación con los diversos capítulos de la sociedad, pues es nuestra intención que cada vez tengan una mayor colaboración en las actividades de la sociedad dentro de las cuales está la publicación GAMO, estoy seguro que con la valiosa participación de todos continuará su marcha ascendente como hasta ahora ha sido.

*Rolando Ocampo Le Royal*  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

# Anemia en pacientes con cáncer

## *Cancer related anemia*

Roberto de la Peña López\*

\*Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

### Resumen

La anemia de la enfermedad crónica se observa en estados infecciosos crónicos, enfermedades inflamatorias de tipo inmunológico (artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otras), neoplasias malignas (tumores sólidos y padecimientos hematológicos) y enfermedades crónicas como cirrosis, insuficiencia renal y cardíaca.

La anemia es un estado que los pacientes con cáncer cursan de forma común, y cuando no es grave es pasada por alto. Hasta 1/3 de pacientes con anemia secundaria a una neoplasia maligna tendrán un síndrome anémico cuya gravedad los haga meritorio de recibir una transfusión.

Los mecanismos por la cual la anemia se desarrolla corresponden a las enfermedades crónicas; sin embargo, pueden tener un origen multifactorial con algunas características particulares de la enfermedad neoplásica o de su tratamiento.

Establecer su diagnóstico y dar tratamiento específico impactan de manera importante en el pronóstico y calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** anemia y cáncer, anemia de enfermedad crónica, eritropoyetina recombinante.

### Summary

*Chronic disease anemia is seen in chronic infections, autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis), malignant disease (solid tumors and hematologic neoplasias) and chronic pathologic conditions of liver, heart and kidney.*

*Anemia is frequently associated to cancer. Up to 1/3 of patients with cancer related anemia will develop symptoms that require transfusional therapy. The mechanisms involved in its development are those seen in chronic disease anemia, however, there may be a multifactorial origin with some peculiarities related to neoplastic disease and its treatment.*

*Establish a diagnosis and give specific treatment will impact profoundly the patient's prognosis and quality of life.*

**Key words:** cancer related anemia, chronic disease anemia, erithropoyetin.

### Fisiopatología y etiología

La anemia de la enfermedad crónica se observa en estados infecciosos crónicos, enfermedades inflamatorias de tipo inmunológico (artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otras), neoplasias malignas (tumores sólidos y padecimientos hematológicos) y enfermedades crónicas como cirrosis, insuficiencia renal y cardíaca.<sup>1</sup>

Las principales causas de la anemia en pacientes oncológicos se enlistan en el cuadro 1. En lo referente al mecanismo de la anemia de enfermedades crónicas, existe un estado de activación inmunológica con producción de múltiples citocinas como interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (FNT). Estas citocinas tienen diversos efectos, como el reducir la vida media del eritrocito, disminuir la producción de eritropoyetina (EPO) e interferir en la liberación del hierro de las reservas del sistema reticuloendotelial. Un mecanismo mediador de este último fenómeno es el causado por

la interleucina 10 que provoca un aumento en la expresión del receptor de transferrina, lo que condiciona una mayor captación de hierro por los monocitos.

Experimentos en modelos murinos muestran el desarrollo de hipoferrremia y anemia posterior a la administración parenteral de IL-1 y FNT. La IL-1 estimula la producción de interferón gamma que a su vez provoca la producción de interferón beta, este último también inducido por el FNT. Estos interferones tienen un efecto depresor de la formación y diferenciación de los progenitores eritroides, incrementando la

**Cuadro 1.** Causas de anemia en pacientes con cáncer

- Enfermedad crónica
- Hemorragia
- Quimioterapia citotóxica
- Radioterapia
- Hemólisis
- Mieloptosis
- Mielofibrosis
- Mielonecrosis

**Solicitud de sobretiros:** Dr. Roberto de la Peña López. Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Secc. XVI, Deleg. Tlalpan, C. P. 14000, México, D. F. Correo electrónico: rdelap70@yahoo.com.mx

apoptosis, al provocar daño celular mediado por la liberación de radicales libres, éstos también causan disminución en el ARN mensajero que codifica la transcripción para EPO a nivel renal. También se ha documentado una resistencia a la EPO en presencia de IL-1 y FNT, ya que se requieren mayores cantidades de EPO exógena para corregir la anemia en ratones sometidos a la aplicación exógena de ambas citocinas.

La interleucina 6 causa un aumento de la génesis hepática de la hepcidina, una proteína reactante de fase aguda que provoca la disminución de la absorción de hierro a nivel duodenal. Los interferones también dificultan la liberación del hierro almacenado en los hepatocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial. Esta compleja cascada de sucesos tienen un efecto negativo neto en la eritropoyesis.<sup>2</sup>

La hemorragia es un estado frecuente en neoplasias del tubo digestivo primarios de estómago y colon. Esto puede ser la manifestación inicial que lleve al diagnóstico de la neoplasia primaria, por lo que el ignorar una anemia ferropriva puede retrasar su diagnóstico y tratamiento. Con menor frecuencia los tumores urinarios vesicales, prostáticos y renales pueden causar anemia ferropriva.

Las células hematopoyéticas al ser de replicación rápida en el organismo son vulnerables a la quimioterapia citotóxica que ejerce sus efectos sobre las células en replicación. Si bien las más afectadas son las series blanca y plaquetaria por su recambio acelerado, la serie roja no escapa a los efectos citotóxicos. La radioterapia puede causar anemia cuando se incluyen, en el campo de radiación, las principales zonas de hematopoyesis como son los huesos planos de la pelvis.

La relación de estados hemolíticos se da con neoplasias de tipo hematológico como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y de forma particular leucemia linfocítica crónica, que suele ser de tipo autoinmune.

Las neoplasias pueden afectar directamente la producción celular de la médula ósea por invasión de células tumorales que desplazan a las células hematopoyéticas normales, proceso conocido como mieloptisis.<sup>3</sup> Entre los tumores sólidos que más la causan se encuentran, en varones, el adenocarcinoma de próstata y en mujeres, el primario de mama. En ambos géneros los tumores que más la originan son el cáncer pulmonar, tanto de células pequeñas como no pequeñas, melanoma, cáncer de tiroides y carcinomas neuroendocrinos. Entre las neoplasias hematológicas, las leucemias tanto agudas como crónicas son la causa principal de infiltración medular y en menor grado linfomas no Hodgkin y de enfermedad de Hodgkin.

Se han descrito pocos casos de fibrosis y necrosis de la médula ósea relacionados a tumores sólidos.<sup>4</sup> Es más frecuente la vinculación de fibrosis medular o mielofibrosis con padecimientos hematológicos malignos, de tipo mieloproliferativo en sus etapas avanzadas, como la leucemia mieloide crónica y la metaplasia mieloide agnogénica.

**Diagnóstico**

La anemia de los pacientes con cáncer se relaciona con anemia de enfermedades crónicas, como la observada en padecimientos inflamatorios e infecciosos. Para el diagnóstico de la anemia de enfermedad crónica, además del cuadro clínico y una duración de al menos dos meses, se debe orientar hacia la presencia de un patrón normocítico normocrómico en los índices eritrocitarios. El principal diagnóstico diferencial es con la anemia por deficiencia de hierro (cuadro 2), en la cual el patrón eritrocitario más común es el microcítico e hipocrómico, debiendo recordar que en etapas más incipientes de ferropenia la única alteración puede ser la ampliación del ancho de distribución eritrocítica. Es importante demostrar la presencia de reservas de hierro adecuadas para concluir que la anemia de un paciente es debida a un estado de enfermedad crónica, ya que es importante excluir un origen ferropénico. Si bien en ambas existe hipoferremia, en la anemia por enfermedad crónica la capacidad de fijación del hierro y el índice de saturación se conservan en límites normales, mientras que en estados de ferropenia la capacidad de fijar el hierro se incrementa, el índice de saturación disminuye.

La medición de niveles de ferritina también es útil, encontrándose normal en la anemia debida a enfermedad crónica y reducida en casos de ferropenia; sin embargo, la ferritina es una proteína reactante de fase aguda que se eleva en estados donde coexiste algún evento inflamatorio, a pesar de haber deficiencia de hierro.

Los niveles de receptor soluble de transferrina, un factor truncado de la membrana celular, se encuentran normales en la anemia de enfermedad crónica y se elevan ante una deficiencia de hierro.<sup>2</sup> La distinción entre ambos tipos de anemia no es ociosa, ya que atribuir una anemia a hemorragia cuando la causa es el padecimiento crónico puede llevar a realizar estudios invasivos innecesarios en busca de una hemorragia que no existe y, por otra parte, asumir que toda anemia en un padecimiento oncológico se debe a la enfermedad crónica que puede omitir estudios que impiden un adecuado estadiaje, buscar el tumor primario o impactar negativamente tanto en

**Cuadro 2.** Diferencias entre las anemias de enfermedad crónica y la ferropriva

Parámetro	Anemia de enfermedad crónica	Anemia ferropriva
Hierro	Disminuido	Disminuido
Índice de saturación de transferrina	Normal	Disminuido
Capacidad de fijación	Normal	Incrementada
Ferritina	Normal	Disminuida
Receptor soluble de transferrina	Normal	Incrementado

el tratamiento de la anemia como en el manejo de la neoplasia misma. Ante una anemia por deficiencia de hierro se debe descartar, en primer lugar, la frecuencia de hemorragia del tubo digestivo mediante endoscopia alta y colonoscopia.<sup>1,2</sup>

La influencia de la quimio y radioterapia en la génesis de la anemia se sospecha por la relación temporal entre el inicio de los tratamientos y el desarrollo posterior de la anemia.<sup>5,6</sup> La existencia de un proceso hemolítico se debe considerar ante la presencia de anemia, sobre todo de tipo macrocítico, debido a reticulocitosis, aunado a alteraciones bioquímicas como hiperbilirrubinemia indirecta y elevación de deshidrogenasa láctica. Se debe investigar la naturaleza autoinmune de la hemólisis mediante la prueba de Coombs.

La anemia cuando tiende a la macrocitosis puede deberse a deficiencia de vitamina B12 como la que presentan pacientes gastrectomizados, por falta de factor intrínseco o aquellos a quienes se les ha resecado el íleon, estableciéndose el diagnóstico mediante un aspirado de médula ósea (AMO) y la determinación de niveles séricos de vitamina B12. El bloqueo de la acción del ácido fólico se observa en pacientes sometidos a quimioterapia con antifolatos como el metotrexate, principalmente a dosis altas. En casos de deficiencia y efecto de quimioterapia la anemia es de tipo arregenerativo y el diagnóstico se establece con un AMO y determinación de niveles séricos de folatos. La mieloptosis debe sospecharse ante anemia, bicitopenia o pancitopenia, acompañada de una reacción leucoeritroblástica caracterizada por la presencia de formas jóvenes en sangre periférica como eritroblastos (normoblastos), mielocitos, metamielocitos o bandas. Para establecer el diagnóstico se debe realizar un aspirado de médula ósea con biopsia de hueso. Un esquema para el análisis diagnóstico de la anemia se encuentra en la figura 1.

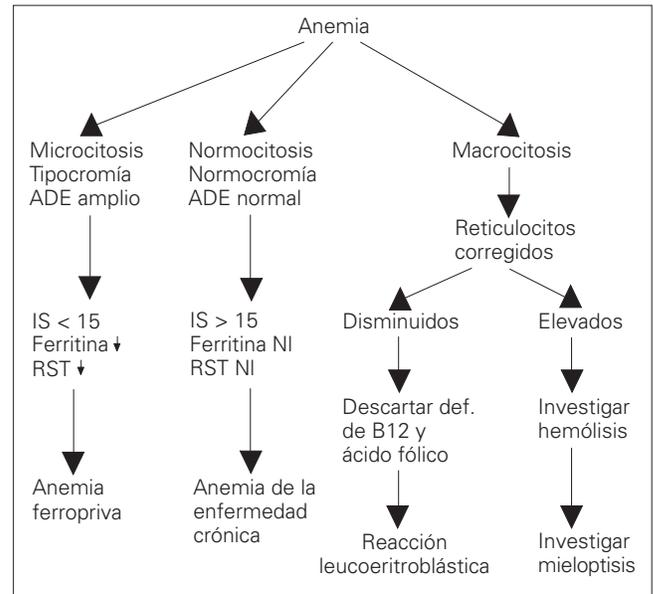
### Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido a la causa subyacente como resección quirúrgica del sitio de la hemorragia o bien al control endoscópico de éste, reposición de hierro por vía oral o parenteral, radioterapia hemostática y manejo inmunosupresor en los estados hemolíticos, entre otros.

En general hasta 30% de los pacientes oncológicos tendrán una anemia que por síntomas son tributarios de recibir una hemotransfusión,<sup>1</sup> este procedimiento tiene la ventaja de ser asequible y de corregir los síntomas en forma inmediata.<sup>2</sup> Por ser un problema crónico, muchos pacientes con transfusiones repetidas pueden desarrollar aloanticuerpos que dificultan la obtención de paquetes compatibles.<sup>7</sup> Si bien la autotransfusión es una alternativa, la anemia que presentan estos pacientes dificulta el procedimiento.<sup>8</sup>

El uso de eritropoyetina recombinante humana exógena está en la práctica clínica desde la década de los noventa. Hoy en día, se encuentran disponibles para su administración subcutánea e intravenosa, la eritropoyetina alfa, beta y

Figura 1. Algoritmo diagnóstico



ADE: ancho de distribución de eritrocitos  
IS: índice de saturación de transferrina  
RST: receptor soluble de transferrina

darbepoyetina o NESP.<sup>9</sup> Esta última es un derivado glucosilado de vida media larga que puede administrarse hasta cada tres semanas, aunque su dosis óptima aún no está determinada. En los casos de anemia por enfermedad crónica los diferentes tipos de eritropoyetina se utilizan una vez descartada o resuelta una posible deficiencia de hierro coexistente. Si bien es un aspecto controversial el administrar hierro durante el tratamiento con eritropoyetina en pacientes que no tienen deficiencia de éste, aun así algunos autores lo recomiendan.<sup>10</sup> Un metaanálisis de 22 estudios aleatorios sobre el uso de eritropoyetina recombinante, que incluyó 1,927 pacientes oncológicos con anemia (20 estudios en tumores sólidos y dos en padecimientos hematológicos), mostró una disminución de 62% en el riesgo relativo de requerir transfusiones, con RR 0.38 IC 95% (0.28-0.51).<sup>11</sup> También algunos estudios informaron de un aumento en la calidad de vida con el uso de eritropoyetina, al mejorar la anemia en pacientes con cáncer que están o no recibiendo quimioterapia.<sup>12</sup> La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH) emitieron en forma conjunta recomendaciones para el uso de eritropoyetina en pacientes con cáncer.<sup>13</sup>

En resumen, se autorizó el empleo de eritropoyetina humana recombinante en pacientes con hemoglobina de 10 g/dL o menos, iniciando con 150 µg/kg tres veces por semana, por cuatro semanas mínimo y, si no hay respuesta, escalando la dosis hasta 300 µg/kg tres veces por semana. Si en seis a ocho semanas no hay respuesta, es difícil que el tratamiento la prolongue; en este caso, se recomienda suspender la eritropoyetina. Si se obtiene respuesta se debe continuar el

tratamiento, ajustando la dosis para mantener una Hb alrededor de 12 g/dL. La evidencia es menos sólida pero suficiente para recomendar un esquema alterno de eritropoyetina 40,000 unidades a la semana. En pacientes con Hb 10-12 se debe indicar la eritropoyetina, según el contexto clínico de cada paciente.

### Conclusión

Debido a la alta incidencia y prevalencia de las enfermedades neoplásicas es previsible que los médicos hematólogos y oncólogos, así como médicos de primer contacto, se enfrenten al problema de anemia coexistente con neoplasias. Es importante recalcar que la anemia puede ser un heraldo que permita la detección de una neoplasia, aun cuando sea subclínica, pero pasarla por alto puede retrasar el diagnóstico y repercutir en el pronóstico del paciente.

Hasta hace algunos años el tratamiento se limitaba al manejo transfusional; hoy en día sigue siendo una opción importante, pero el desarrollo de eritropoyetina humana recombinante ha permitido que muchos pacientes disminuyan sus requerimientos transfusionales e incluso se independicen de ellas. Otro aspecto significativo es que en varios ensayos clínicos se demostró una mejoría en la calidad

de vida, lo cual constituyó una contribución al beneficio clínico que apoya el uso terapéutico de estas proteínas recombinantes.

### Bibliografía

1. Wintrobe's clinical hematology. 11ª Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004, cap. 47, 1450-51 pp.
2. Weiss G. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005;19(21):1011-1023.
3. Jacobs SC. Spread of prostate cancer to the bone. *Urology* 1983;21:337-344.
4. Norgard MJ. Bone marrow necrosis and degeneration. *Arch Intern Med* 1979;139:905-911.
5. Schapira L. Serum erythropoietin levels in patients receiving intensive chemotherapy or radiotherapy. *Blood* 1990;76:2354-2359.
6. Gastineau DA. Hematologic effects of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19:543-550.
7. Thompson FL. Use of recombinant human erythropoietin to enhance autologous blood donation in a patient with multiple red cell alloantibodies and he anemia of chronic disease. *Am J Med* 1991;90:398-400.
8. Means RT. Clinical application of recombinant human erythropoietin in the anemia of chronic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:933-944.
9. Smith, RE. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of the anemia of chronic disease associated with cancer. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 1):24-30.
10. Auerbach M. Intravenous iron improves erythropoietin response in cancer patients with chemotherapy related anemia: A multicenter open-label randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-1307.
11. Seinfeld J. Use of erythropoietin for anemia in oncology: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1204-1214.
12. Cella D. Erythropoietin alfa improves quality of life versus placebo in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;19(21):4126-4134.
13. Rizzo D. Use of erythropoietin in cancer: evidence based clinical practice guidelines of ASCO and ASH. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-41.

# Utilidad de las clasificaciones clínicas en el carcinoma hepatocelular

## *Utility of the clinical classifications in hepatocellular carcinoma*

Judith Meza Junco\*, Aldo Montaña Loza\*\*, Dan Green Renner\*

\*Departamento de Hematología y Oncología, \*\*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

### Resumen

**Introducción.** Existen varias clasificaciones pronósticas para el carcinoma hepatocelular (Okuda, TNM, Child, Barcelona, Francesa, Italiana y Japonesa), las cuales no permiten determinar un pronóstico preciso individual, pero son útiles como guía para el pronóstico y tratamiento de los subgrupos. Los factores tumorales a considerar en un modelo pronóstico son tamaño, multicentricidad, diferenciación, invasión tumoral y metástasis extrahepáticas, así como los factores del paciente: estado físico, comorbilidades, cirrosis y eficacia terapéutica.

**Objetivo.** Valorar la utilidad de las clasificaciones Child, Okuda, Italiana (CLIP), Barcelona (BCLC), Francesa y TNM, en el pronóstico de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en una cohorte de 148 sujetos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" durante 10 años.

**Pacientes y método.** Se revisaron los expedientes clínicos de 148 pacientes consecutivos con diagnóstico de CHC. Se ordenaron según Child, Okuda, TNM, BCLC, CLIP y a la clasificación Francesa. Los pacientes recibieron tratamiento oncológico a discreción del médico tratante (cirugía, alcoholización percutánea, tamoxifeno, quimioterapia sistémica, quimioembolización intraarterial, talidomida y cuidados de soporte).

**Resultados.** Las clasificaciones de Child, Okuda, TNM, CLIP, el porcentaje de daño hepático, la presencia de ascitis y el tipo de tratamiento fueron predictores de supervivencia en el análisis univariado. En el multivariado solamente se seleccionó la elevación de fosfatasa alcalina y el tratamiento quirúrgico como predictores independientes de supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 15.43 meses.

**Conclusión.** Ninguna de las clasificaciones fueron de utilidad pronóstica en nuestra cohorte de pacientes. La resección quirúrgica y la elevación de la fosfatasa alcalina fueron predictores de supervivencia.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, supervivencia, fosfatasa alcalina.

### Summary

**Background.** There are several prognostic classifications for the hepatocellular carcinoma (Okuda, TNM, Child, Barcelona, French, Italian and Japanese), which do not allow to determine a precise prognosis for individual patients, but they are useful as a guide for the prognosis and treatment of sub-groups of patients. Tumor factors to consider in a model prognosis are: size, multicentricity, tumor invasion, differentiation and metastasis out of the liver; and patient factors are: physical state, comorbidities, cirrhosis and treatment.

**Objective.** Evaluate the utility of classifications: Child, Okuda, Italian (CLIP), Barcelona (BCLC), French and TNM, in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in a cohort of 148 subjects taken care of in the Institute in 10 years.

**Patients and method.** In retrospective form, we reviewed the clinical files of 148 consecutive patients with HCC diagnosis. They were classified according to the Child, Okuda, TNM, BCLC, CLIP and French classifications. The patients received treatment to discretion of the oncologist: surgery, percutaneous ethanol injection, tamoxifen, systemic chemotherapy, arterial chemoembolization, thalidomide or symptomatic treatment.

**Results.** The classifications of Child, Okuda, TNM, CLIP, percentage of liver damage, ascitis, and treatment type, were predicting of survival in univariate analysis; but, for the multivariate analysis alkaline phosphatase and surgical treatment were selected as independent factors to predicting survival. The medium of survival was 15.43 months.

**Conclusion.** No one of the classifications was of prognostic utility in our patients. Surgical resection is one of the curative therapeutic modalities in the HCC with compensated liver function. Elevation of the alkaline phosphatase was important in the prognosis of these patients.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, survival, alkaline phosphatase.

**Introducción**

La predicción de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) representa una situación clínica extremadamente difícil. Debido al hecho de que el CHC se desarrolla en la mayoría de los casos en un hígado cirrótico, ambas enfermedades influyen en la supervivencia y en la decisión terapéutica. Por tal motivo, los sistemas pronósticos unidimensionales que toman en cuenta en forma individual cada una de estas enfermedades hepáticas, como la escala de Child Pugh y la clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM), resultan ser imprecisos para predecir la supervivencia de los pacientes con CHC. La población con CHC es heterogénea, ya que el tumor y la cirrosis pueden ser diagnosticados en diferentes estadios cada uno con diversas perspectivas de tratamiento y probabilidades de supervivencia.<sup>1</sup> Un sistema pronóstico eficaz debe estratificar en varias categorías a los pacientes con CHC y reflejar así el amplio rango de supervivencia. Los principales factores tumorales para establecer esto son: tamaño, multicentricidad, presencia o ausencia de invasión tumoral, grado de diferenciación y metástasis extrahepáticas. Los factores del paciente son: estado físico, comorbilidades, presencia o ausencia de cirrosis y eficacia de las intervenciones terapéuticas.<sup>2</sup>

La clasificación de Okuda<sup>3</sup> fue la primera en considerar la

**Cuadro 1a.** Definiciones de la clasificación de Okuda para CHC

Factores	0 puntos	1 punto
Bilirrubina (mg/dL)	<3	>3
Albumina (g/dL)	>3	<3
Ascitis	ausente	presente
Tamaño tumoral	<50%	<50%

Estadio I: 0 puntos, II: 1-2 puntos y III: 3-4 puntos

**Cuadro 1b.** Definiciones de la clasificación de TNM de la AJCC para CHC

1	Tumor solitario sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular
T3	Múltiple, ≤ 5 cm
T4	Múltiple, > 5 cm
N	Regionales
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIa	T3 N0 M0
Estadio IIIb	T4 N0 M0
Estadio IIIc	Cualquier T N1 M0
Estadio IV	Cualquier T y N M0

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Child-pugh	A	B	C
Morfología del tumor	Uninodular y extensión ≤ 50%	Multinodular y extensión ≤ 50%	Masivo o extensión ≥ 50%
AFP (ng/mL)	< 400	≥ 400	
Trombosis portal	No	Sí	

**Cuadro 1d.** Definiciones de Barcelona para CHC

Estadio	Estado físico	Estado tumoral	Okuda	Función hepática
A: CHC temprano	0	Único	I	No HTP, BT ≤ 1
A1	0	Único	I	HTP, BT ≤ 1
A2	0	Único	I	HTP y BT >1
A3	0	3 tumores < 3 cm	I-II	Child A y B
A4	0	Multinodular	I-II	Child A y B
B: CHC intermedio	1-2	Invasión vascular o diseminación extrahepática	I-II	Child A y B
B: CHC avanzado	3-4	Cualquiera	III	Child C
D: CHC terminal				

Estadio A y B: todos los criterios deben estar presentes, C y D: al menos un criterio. HTP: manifestada como presión portal ≥ 10 mmHg, esplenomegalia, várices esofágicas, plaquetas <100 000, BT: bilirrubinas totales <1 y >1

función hepática y los factores del tumor (cuadro 1a); sin embargo, algunos autores consideran que tuvieron poca habilidad para identificar pacientes con mejor pronóstico y candidatos a tratamientos radicales. Hoy en día, se han desarrollado nuevos sistemas de estadificación (cuadro 1b-e) para el CHC en Italia,<sup>4</sup> Francia,<sup>5</sup> China<sup>6</sup> y España.<sup>7</sup> Las clasificaciones italiana (CLIP), Francesa y China (CUPI) usaron un conjunto de variables que mostraron ser significativas en sus estudios para la población de pacientes con CHC; sin embargo, incluyeron casos con enfermedad avanzada y sólo un pequeño número de pacientes tratados en forma radical mostraron supervivencia limitada a tres años, aun en los mejores estadios. La clasificación española (BCLC) se basó en varios estudios realizados en pacientes y tomó en cuenta características tumorales, función hepática y modalidades de tratamiento; sin embargo, careció de una valoración cuantitativa y de una validación externa de su valor predictivo.

Si bien estos modelos no proveen un pronóstico preciso para pacientes individuales, son útiles como una guía para el pronóstico y tratamiento de subgrupos de pacientes.<sup>1</sup>

El objetivo del presente estudio fue valorar la utilidad de las diferentes clasificaciones: Child, Okuda, CLIP, BCLC, Francesa y TNM en el pronóstico de pacientes con CHC en una sola institución.

**Pacientes y método**

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes clínicos de 148 pacientes consecutivos con diagnóstico de CHC tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

El diagnóstico de CHC se realizó con base en la presencia de al menos un tumor hepático detectado por estudios de imagen (ultrasonido, resonancia magnética y tomografía computada) y biopsia confirmatoria o elevación de alfafetoproteína (AFP) ≥400 ng/mL. Los pacientes se agruparon según las clasificaciones de Child, Okuda, TNM, BCLC,

**Cuadro 1e.** Definiciones de la clasificación Francesa para CHC

	puntos			
	0	1	2	3
Karnofsky	≥ 80%			< 80%
Bilirrubinas (μmol/L)	< 50			≥ 50
Fosfatasa alcalina (límite superior normal)	< 35		≥ 2	
AFP	No	Sí	≥ 35	
Trombosis portal				

Estadio A: bajo riesgo de muerte = 0, B: riesgo intermedio de muerte = 1-5, C: riesgo alto = 6

**Cuadro 2.** Características basales de los 148 pacientes con CHC

Variable	Núm. (%)
<b>Edad (media)</b>	58.2 (±15.19)
<b>Género (M/F)</b>	84/64 (56.8/43.2)
<b>Presencia de cirrosis</b>	102 (68.9)
<b>Etiología de la cirrosis</b>	
-VHC	42 (28.4)
-VHB	12 (8.1)
-Alcohol	28 (18.9)
-Otras <sup>1</sup>	20 (13.5)
<b>Child (n= 102)</b>	
-A	32 (21.6)
-B	45 (30.2)
-C	25 (16.9)
<b>TNM</b>	
-I	41 (27.7)
-II	24 (16.2)
-IIIa	48 (32.4)
-IIIb	8 (5.2)
-IIIc	13 (8.8)
-IV	14 (9.5)
Daño hepático <50% / 66 (44.6)/82 (55.4)>50%	
<b>Tratamientos</b>	
-Cuidados de soporte	90 (60.8)
-Resección	23 (15.5)
-Ablación	7 (4.7)
-Quimioterapia sistémica	5 (3.4)
-QEIA <sup>2</sup>	9 (6.1)
-Tamoxifen	11 (7.4)
-Talidomida	3 (2.0)

<sup>1</sup>Otras: hepatitis autoinmune, fibrosis hepática congénita, cirrosis criptogénica  
<sup>2</sup>QEIA: quimioembolización intraarterial

CUPI, CLIP y Francesa. Los pacientes recibieron tratamiento oncológico a discreción del médico tratante que consistió en resección quirúrgica en 23 pacientes (15.5%); alcoholización percutánea, 7 (4.7%); tamoxifeno, 11 (7.4%); quimioterapia sistémica, 5 (3.4%); quimioembolización intraarterial, 9 (6.1%) y cuidados de soporte o tratamiento sintomático en 90 pacientes (60.8%).

**Análisis estadístico**

La supervivencia fue la única medida para valorar la utilidad de los diferentes sistemas para la estadificación. La supervi-

**Cuadro 3.** Análisis univariado (variables predictoras de supervivencia en pacientes con CHC)

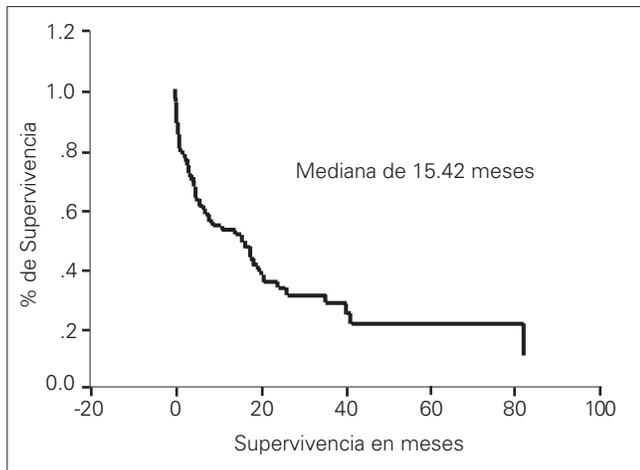
Variable	Mediana de SV	IC 95%	P
<b>BCLC</b>			
A	20.60	7.36 - 33.86	0.108
B	7.93	0.00 - 19.36	
C	17.43	13.73 - 21.14	
D	3.83	1.85 - 5.82	
<b>Francesa</b>			
A	20.60	2.38 - 38.82	0.258
B	16.33	11.85 - 20.82	
C	4.57	-	
<b>Child</b>			
A	19.37	13.06 - 25.67	0.006
B	8.63	0.00 - 19.21	
C	3.03	1.23 - 4.84	
<b>Okuda</b>			
I	24.07	15.73 - 32.40	0.0000
II	8.63	0.00 - 18.15	
III	2.27	0.00 - 4.97	
<b>CLIP</b>			
0-1	19.37	13.27 - 25.46	0.009
2	4.87	0.00 - 11.06	
3-5	0.90	0.00 - 1.6	
<b>Estadio TNM</b>			
I-II	19.37	0.99 - 37.74	0.0018
III-IV	4.77	3.30 - 6.23	
<b>Ascitis</b>			
Ausente	19.37	14.36 - 24.37	0.0002
Leve	14.10	0.00 - 31.65	
Moderada	1.0	0.00 - 6.25	
<b>ECOG</b>			
1	20.60	4.08 - 37.12	0.0008
2	18.00	14.38 - 21.62	
3	3.20	0.94 - 5.46	
4	0.43	0.00 - 0.80	
Daño ≤50%	20.60	0.00 - 41.88	0.000
Daño >50%	4.57	2.67 - 6.46	
Resección quirúrgica	40.80	5.24 - 76.36	0.0022
No resección quirúrgica	7.70	1.79 - 13.61	

vencia se definió como el intervalo entre el diagnóstico del paciente hasta su fallecimiento o su última visita de seguimiento. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó prueba de  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher, en caso de existir frecuencias (*n*) menores de cinco en algunas de las celdas de los cuadros. Para las variables dimensionales se utilizó prueba de *t* de Student o ANOVA. Las curvas de supervivencia univariadas se calcularon con base al método de Kaplan-Meier y fueron comparadas con la prueba de log-rank. Además se realizó análisis de riesgos proporcionales de Cox para determinar las variables que se relacionaron con la su-

**Cuadro 4.** Análisis multivariado (variables predictoras de supervivencia en pacientes con CHC)

Variable	P	RM
Fosfatasa alcalina	0.009	4.95
Resección quirúrgica	0.008	22.20
Estadio TNM	0.922	0.92
Okuda	0.957	0.98
Child	0.222	2.60
BCLC	0.244	0.53
Francesa	0.137	1.47
CLIP	0.588	0.80

**Figura 1.** Supervivencia global

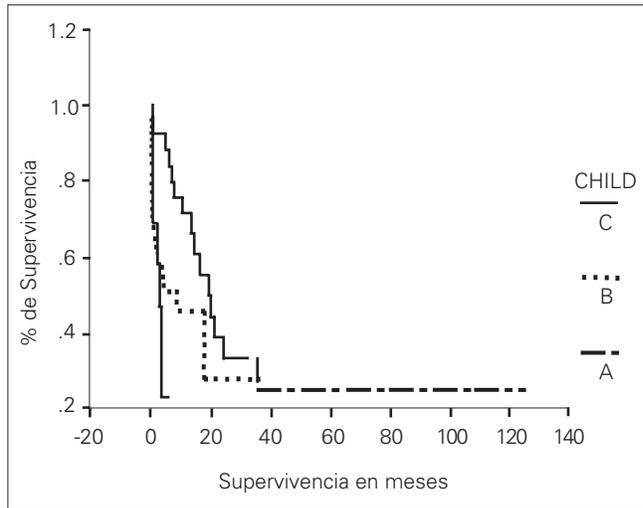


pervivencia de manera independiente. Para evitar el problema de colinearidad, todos los factores incluidos en las clasificaciones de TNM, CLIP, BCLC, Francesa, Okuda y Child, fueron excluidos del análisis multivariado. Las razones de momios (RM) se calcularon con la ecuación  $(a \times d) \div (b \times c)$ , con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró significancia con valor de  $p \leq 0.05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 10.0 para Windows.

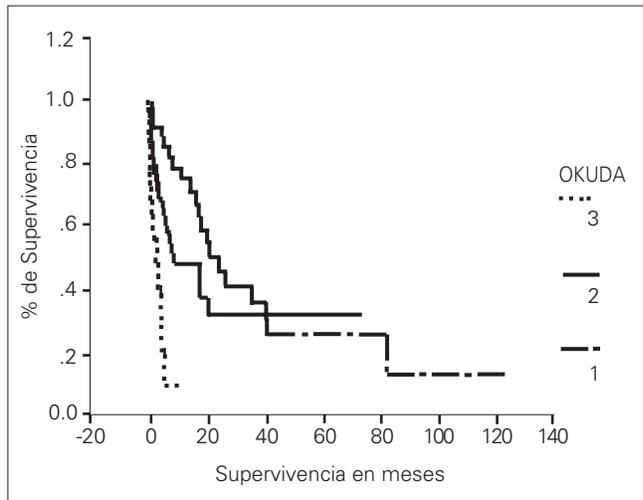
**Resultados**

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 2. La edad promedio fue de 58 años, la mayoría eran varones (57%); 69% tenía cirrosis principalmente por infección por virus de la hepatitis C (28%) e ingesta de alcohol (19%). El diagnóstico histológico se obtuvo en el 61%, en 23% el diagnóstico se estableció por niveles de AFP y en 15% por ambos métodos. El porcentaje de pacientes que no recibieron tratamiento oncológico o no quisieron o porque sus estados general y de enfermedad lo contraindicaban fue de 61%. La clasificación de Barcelona se estableció en 90 pacientes (61.5%), la Francesa en 130 (87.8%), la CLIP en 91 (62.2%), Okuda y TNM en todos los pacientes y Child en los 102 casos con cirrosis.

**Figura 2.** Supervivencia global según la clasificación de Child

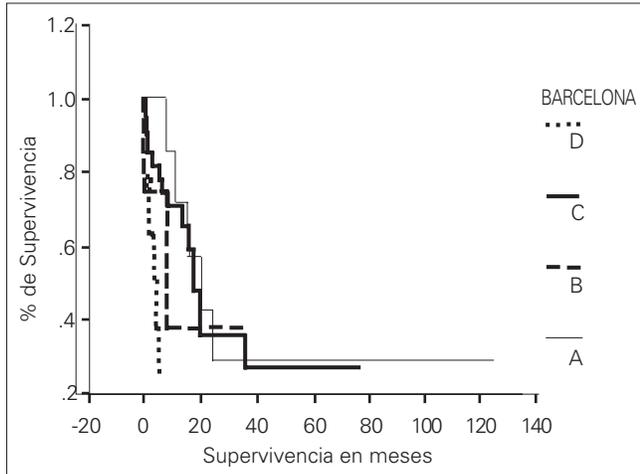


**Figura 3.** Supervivencia global según la clasificación de Okuda

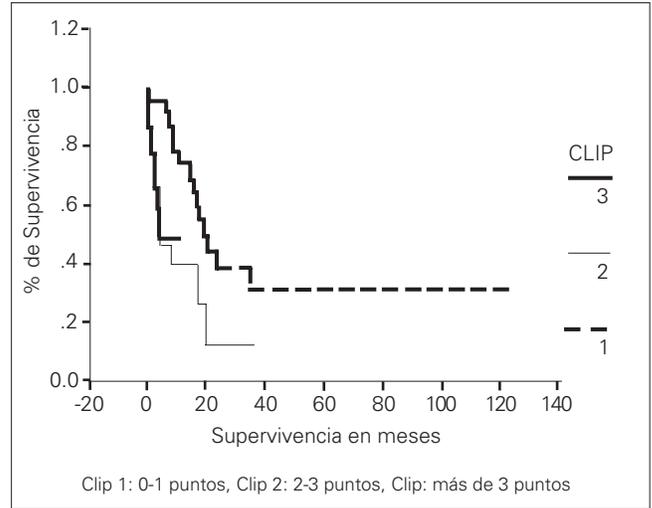


Las clasificaciones de Child, Okuda, TNM, CLIP, el porcentaje de daño hepático, la presencia de ascitis, el ECOG, y el tipo de tratamiento fueron predictores de supervivencia en los pacientes con CHC en el análisis univariado (cuadro 3); sin embargo, el análisis multivariado (cuadro 4) sólo seleccionó a la elevación de fosfatasa alcalina y el tipo de tratamiento como predictores independientes de supervivencia. La mediana de supervivencia global fue de 15.43 meses con IC 6.88-23.99 (figura 1). Los pacientes que recibieron cuidado de soporte vivieron 3.60 meses, 40.80 los tratados con resección quirúrgica, 14.28 el grupo de ablación, 14.10 el de QTIA, 4.77 el de quimioterapia sistémica, 35.2 el de tamoxifeno y 20.1 meses los que recibieron talidomida. La mediana de supervivencia del grupo tratado con cirugía y el no operado fue de 40.80 y 7.70 meses, respectivamente. La

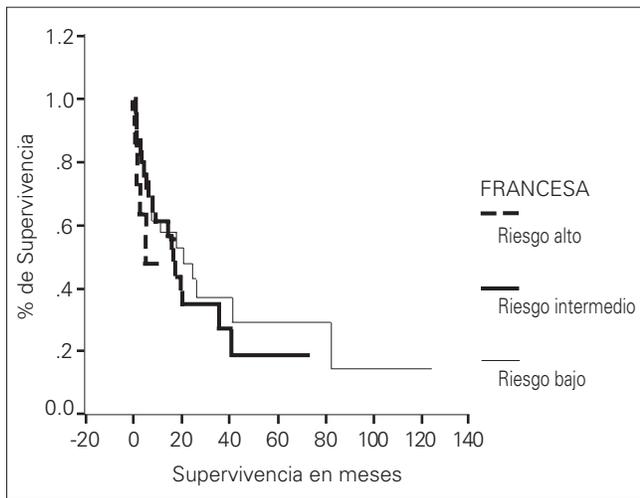
**Figura 4.** Supervivencia global según la clasificación de Barcelona



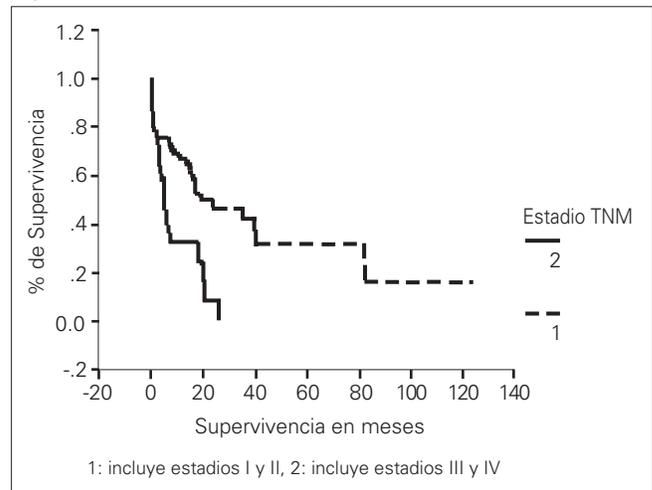
**Figura 6.** Supervivencia global según la clasificación Clip



**Figura 5.** Supervivencia global según la clasificación Francesa



**Figura 7.** Supervivencia global según la clasificación TNM



mediana de supervivencia según Child para A, B y C fue de 19.3, 8.6 y 3 meses (figura 2); para Okuda, I, II y III fue de 24.0, 8.6 y 2.2 meses (figura 3); para Barcelona A, B, C y D fue de 20.6, 7.9, 17.4 y 3.8 meses (figura 4); para la Francesa con riesgo alto, intermedio y bajo fue de 4.5, 16.3 y 20.6 meses (figura 5); para CLIP con 0-1, 2-3 y más de 3 puntos fue de 19.3, 4.8 y menos de 1 mes (figura 6) y para TNM I-II y III-IV de 19.3 y 4.7 meses (figura 7).

**Discusión**

La valoración pronóstica del CHC ha sido revisada de manera reciente por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado,<sup>8</sup> el informe final concluyó que los principales factores que afectan el pronóstico del CHC son estadio, agresividad y patrón de crecimiento tumoral, estado general del paciente, función hepática y tipo de tratamiento. Los diferentes modelos pronósticos deberían ser desarrollados para valorar cada

estrato de la enfermedad, ya que un solo sistema no puede establecer con precisión el pronóstico de los pacientes al momento del diagnóstico y la eficacia de los tratamientos disponibles.

Es importante valorar a nuestra cohorte de pacientes con CHC con las diferentes clasificaciones pronósticas e identificar las mejores herramientas disponibles para un mejor pronóstico y decidir el manejo del paciente. Esta cohorte incluyó pacientes con características heterogéneas, en términos de diagnóstico, estadio, tratamiento y seguimiento, con una alta prevalencia de pacientes tratados con cuidados de soporte (61%) debido a enfermedad avanzada y con pobre supervivencia (3.6 meses). Los pocos casos tratados con cirugía radical (15.5%) tuvieron las mejores supervivencias de toda la cohorte de pacientes (40.8 meses). En la literatura mundial se encontraron tanto series con resultados similares,<sup>9-10</sup> a los nues-

tros como otros que informan de mejores supervivencias<sup>11,12,13</sup> ya que incluyen pacientes con enfermedad temprana.

Nuestros resultados mostraron que los pacientes con fosfatasa alcalina normal tuvieron 4.9 veces más probabilidades de sobrevivir ( $p=0.009$ ) y los que se operaron, 22.2 veces más ( $p=0.008$ ), siendo los únicos factores que mostraron ser predictores de supervivencia en el análisis multivariado. Es controversial el papel de la fosfatasa alcalina en el pronóstico del CHC, algunos autores consideran que debe tomarse en cuenta y ser incluida en algunas clasificaciones como la Francesa.<sup>5</sup> La resección quirúrgica completa, al igual que el trasplante hepático y la ablación tumoral, es una modalidad terapéutica curativa para el CHC con función hepática compensada, y es posible realizarla del 5% al 40% de los casos. La selección cuidadosa de los pacientes permite supervivencias del 70% a cinco años.<sup>8,9,10,14</sup>

Ninguna de las clasificaciones valoradas en la presente cohorte de pacientes fueron predictoras independientes de supervivencia; sin embargo, los resultados obtenidos fueron homogéneos, es decir, los pacientes que se encontraron en estadios tempranos tuvieron supervivencias similares alrededor de 19-24 meses, y los de estadios avanzados tuvieron supervivencias menores a cinco meses. La mayoría de los pacientes que se hallaron en etapas tempranas, según las clasificaciones Okuda, Child, Francesa y TNM, fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, excepto en la clasificación de Barcelona, donde la mayoría de los pacientes operados se encontraba en etapa C (pacientes en estadio intermedio, no candidatos a cirugía).

La historia natural del CHC depende de la gravedad de la cirrosis, características tumorales, estados del paciente y de la eficacia del tratamiento. Los modelos pronósticos conocidos hasta el momento<sup>8</sup> no son precisos, debido a que contienen variables con información pronóstica débil, no enfocada al fundamento bioquímico o molecular, ni a los efectos de la enfermedad y están principalmente basados en las variables obtenidas al momento del diagnóstico, omitiendo información del seguimiento. Debido a que las variables interactúan, los modelos lineales deberían ser simples. La mayoría de los estudios publicados son informes retrospectivos que describen resultados obtenidos sin un protocolo definido y con selección de pacientes para una práctica terapéutica específica. Por tanto, los datos y sistemas no pueden proveer un diagnóstico preciso individual y solamente son

una guía para el pronóstico de grupos de pacientes. Una solución óptima y simple debería ser el desarrollo de un modelo pronóstico para cada estadio de la enfermedad (temprano, intermedio, avanzado y terminal) con variables relacionadas a la intervención específica.

## Conclusión

En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en etapas avanzadas de la enfermedad y con pocas opciones de tratamiento curativo. Las clasificaciones de Child, Okuda, CLIP, BCLC, TNM y Francesa no fueron útiles para predecir en forma independiente el pronóstico de los pacientes. La resección quirúrgica fue la modalidad terapéutica más eficaz, con impacto en la supervivencia de los enfermos con CHC.

## Bibliografía

- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatology* 2004;40:124-131.
- Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-S132.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928.
- The cancer of the liver Italian program (CLIP) investigators, a new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:133-141.
- Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the cancer of the liver Italian program staging system. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni P, Colombo M, Rode's J, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, for the EASL Panel of Experts on HCC. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000, EASL Conference. *J Hepatology* 2001;35:421-430.
- Meza Junco J, Montaña Loza A, Candelaria Myrna. Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular: una serie retrospectiva de una sola institución en México. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:11-7.
- Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Cancer Treat Rev* 2003;29:99-104.
- Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999;229:790-800.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M, Sala M, Bru C, Rodes J, Bruixl J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
- Wayne JD, Lauwers GY, Ikai Y, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau J, Nagorney DM, Do K, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2002;235:722-731.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.

# Factores pronósticos en colangiocarcinoma

## *Prognostic factors in biliary tract cancer*

Xóchitl Gómez Roel\*, Óscar Arrieta\*, Eucario León Rodríguez\*

\*Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

### Resumen

**Introducción.** El cáncer de la vía biliar es poco frecuente, su supervivencia es mínima y los factores pronósticos no están bien definidos por el pequeño número de pacientes en las series.

**Objetivo.** Analizar en nuestra institución los factores pronósticos en pacientes con cáncer de vías biliares.

**Pacientes y método.** Se revisaron los expedientes de 57 pacientes con cáncer de la vía biliar tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ); se analizaron las características clínicas y patológicas según su localización en la vía biliar (extrahepática y tumor de Klatskin).

**Resultados.** El seguimiento promedio fue de  $192 \pm 41$  días. La supervivencia global fue de  $197 \pm 41$  días. Los factores que se relacionaron de manera significativa a un mejor pronóstico fueron la realización de cirugía ( $p=0.0087$ ), quimioterapia o radioterapia adyuvantes ( $p=0.0333$  y  $p=0.0337$  cada uno), cirugía con intento curativo ( $p=0.0006$ ) y estadio de la enfermedad ( $p=0.0001$ ). La presencia de ictericia o de otros síntomas no fue significativa.

**Conclusión.** El pronóstico de estas neoplasias es mala; sin embargo, se identificaron, además del estadio, otros factores pronósticos para la supervivencia.

**Palabras clave:** cáncer de vía biliar, pronóstico, cirugía.

### Summary

**Background.** Cancer of the bile ducts are rare tumors with poor survival. Prognostic factors are not well defined because of the scant number of patients reported in the series of cases.

**Patients and methods.** We reviewed records of patients with cancer of the bile ducts and analyzed their characteristics according to location (extrahepatic biliary tract and Klatskin tumor).

**Results.** The mean follow-up was  $192 \pm 41$  days. Overall survival was  $197 \pm 41$  days. The factors significantly associated to increased survival were surgical treatment ( $p=0.0087$ ), adjuvant chemotherapy and radiotherapy ( $p=0.0333$  and  $p=0.0337$ , respectively), surgical treatment with curative purpose ( $p=0.0006$ ) and disease stage ( $p=0.0001$ ). The presence of jaundice and other symptoms were not significant for survival.

**Conclusion.** These are neoplasms with poor prognosis; however we identified other factors associated to survival, besides the stage of the disease.

**Key words:** cancer of the bile ducts, prognostic, surgery.

### Introducción

El cáncer vesicular biliar y de las vías biliares son neoplasias poco frecuentes y de bajo pronóstico. En México, según el registro histopatológico de neoplasias malignas, ocupan el lugar número 22, representado por el 1.3% de los casos.<sup>1</sup> En Estados Unidos corresponde al 1.29% de las neoplasias malignas con 14,400 fallecimientos en el 2003.<sup>2</sup>

La supervivencia para estas entidades ha permanecido sin cambios a través de los años, a pesar de los progresos recientes en diferentes modalidades terapéuticas, varía entre 0 y 10% a cinco años en pacientes con procedimientos paliativos y de 17 hasta 50% con tumores resecables.<sup>3-9</sup> La supervivencia a largo plazo depende en gran medida de la eficacia del tratamiento quirúrgico. El factor pronóstico más importante es el

estadio de la enfermedad a la presentación, aunque se han descrito otros factores como el grado histológico, DHL elevada en suero y metástasis ganglionares, entre otros; sin embargo, los estudios donde se examinaron estos factores incluyeron un número limitado de pacientes.<sup>3,4,6,10</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue analizar los factores pronósticos relacionados a supervivencia con diagnóstico de cáncer de vías biliares en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ).

### Pacientes y método

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma extrahepático y tumor de Klatskin, tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", en la Ciudad de México. Los datos fueron obtenidos del servicio de archivo clínico y del registro de tumores del Departamento de Hematología y Oncología del instituto.

**Solicitud de sobretiros:** Dra. Xóchitl Gómez Roel, Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, C. P. 14000, México, D. F. Correo electrónico: xxgro@yahoo.com

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico y datos clínicos y radiológicos de colangiocarcinoma extrahepático y tumor de Klatskin (cuando involucraba la bifurcación de los conductos hepáticos).

Se excluyeron los pacientes con expedientes incompletos, con diagnóstico y tratamiento realizados fuera del instituto y con seguimiento menor a 30 días del diagnóstico.

Se determinó: edad de presentación, género, localización, tipo histológico, estadio (según AJCC 20031),<sup>11</sup> modalidad de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia), tipo de tratamiento adyuvante, intención del tratamiento (curativo o paliativo), causas de fallecimiento y supervivencia global. Los datos se obtuvieron de los expedientes o vía telefónica.

### Análisis estadístico

Las características de los pacientes fueron informadas como media  $\pm$  error estándar (ES). Para el análisis se utilizó el software SPSS versión 10. Las variables dependientes fueron examinadas con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, para valorar la distribución normal y la homogeneidad de las variables se utilizó la de Levene. Se llevaron a cabo transformaciones logarítmicas para las variables. El análisis de supervivencia se realizó por medio del método de Kaplan-Meier y las relaciones entre variables calculadas por la prueba de log rank. Todos los valores de P informados fueron de dos colas y se consideraron significativos con  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se revisaron en total 57 expedientes. El seguimiento promedio de los pacientes fue de  $192 \pm 41$  días. Las características según la localización (vías biliares extrahepáticas y tumor de Klatskin) se describen en el cuadro 1. De los 57 casos, el promedio de edad fue  $59 \pm 13$  años (rango 24-82). La relación H:M fue de 1:1.7. El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma (63%).

Los síntomas habituales fueron ictericia (91.2%), pérdida de peso (78.8%) y dolor abdominal (70.2%). En general, los pacientes se encontraron en un estadio avanzado a la presentación (78.9%), en estadios III y IV. Las causas de fallecimiento fueron por progresión de la enfermedad (75.4%) y complicaciones perioperatorias (14%).

La supervivencia global fue de  $197 \pm 41$  días (figura 1) y la supervivencia según el estadio fue de  $877 \pm 370$  días para el estadio I; de  $373 \pm 138$  días para el II; de  $145 \pm 33$  días para el III y de  $36 \pm 17$  días para el estadio IV. Se encontró una diferencia significativa ( $p = 0.0001$ ) entre los estadios I *versus* los demás estadios (figura 2). La supervivencia según intención del tratamiento fue de  $499 \pm 144$  días para un intento curativo y de  $116 \pm 25$  días para un intento paliativo ( $p = 0.0006$ , figura 3).

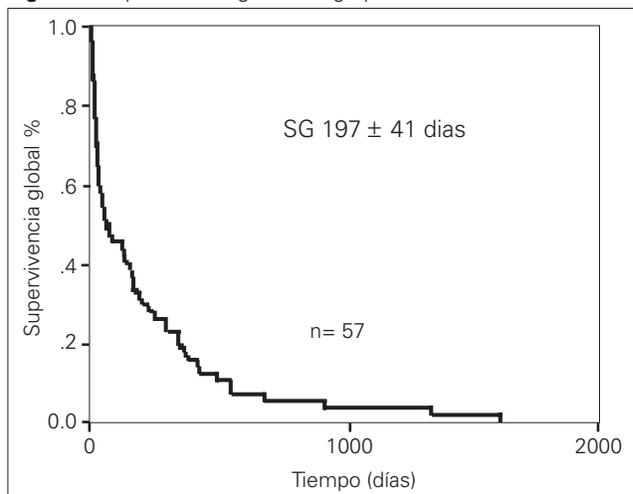
Los factores pronósticos relacionados a la supervivencia global se muestran en el cuadro 2. Las variables significativas fueron: pacientes con cirugía ( $220 \pm 46$  días *vs*  $32 \pm 20$

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

	VBEH (n= 32)	Klatskin (n= 25)	Total (n= 57)
Edad (media $\pm$ SD)	58.7 $\pm$ 12	60.1 $\pm$ 14	59.3 $\pm$ 13
Género (H:M)	1:1.2	1:2.5	1:1.7
<b>Tratamiento</b>			
Cirugía (%)	32 (100)	18 (72)	50 (87.7)
Radioterapia (%)	2 (6.2)	4 (16)	6 (10.5)
Quimioterapia (%)	5 (16)	3 (12)	8 (14)
<b>Intención del tratamiento</b>			
Curativo (%)	7 (22)	5 (20)	12 (21)
Paliativo (%)	25 (78)	20 (80)	45 (78.9)
<b>Tipo histológico</b>			
Adenoca (%)	22 (69)	14 (56)	36 (63.2)
<b>Estadio TNM</b>			
I (%)	2 (6)	1 (4)	3 (5.3)
II (%)	5 (15)	4 (16)	9 (15.8)
III (%)	20 (62)	13 (52)	33 (57.9)
IV (%)	5 (15)	7 (28)	12 (21)

VBEH: vías biliares extrahepáticas

**Figura 1.** Supervivencia global del grupo total



días) ( $p = 0.0087$ ), quimioterapia ( $415 \pm 89$  días *vs*  $161 \pm 44$ ) ( $p = 0.0333$ ), tratamiento con intento curativo ( $499 \pm 144$  días *vs*  $116 \pm 25$ ) ( $p = 0.0006$ ) y estadio de la enfermedad ( $p = 0.0006$ ). Al análisis multivariado, la única variable significativa fue que el tratamiento se aplicó con intento curativo ( $p = 0.01$ ).

### Comentario

El pronóstico de los pacientes con cáncer de vías biliares es escaso, sin importar su localización. Esta reducida

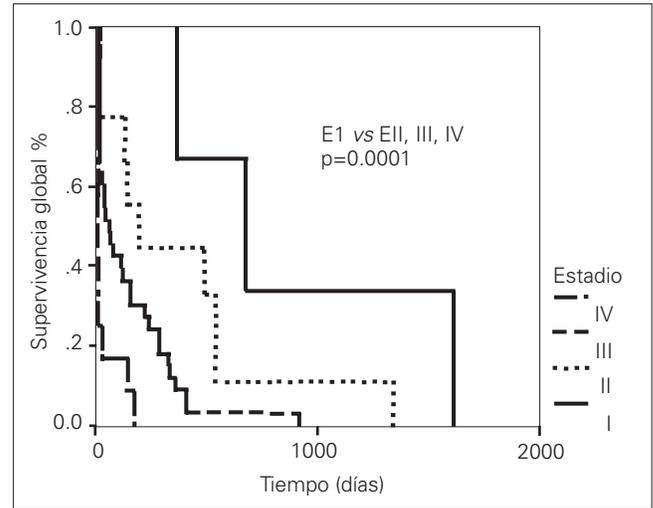
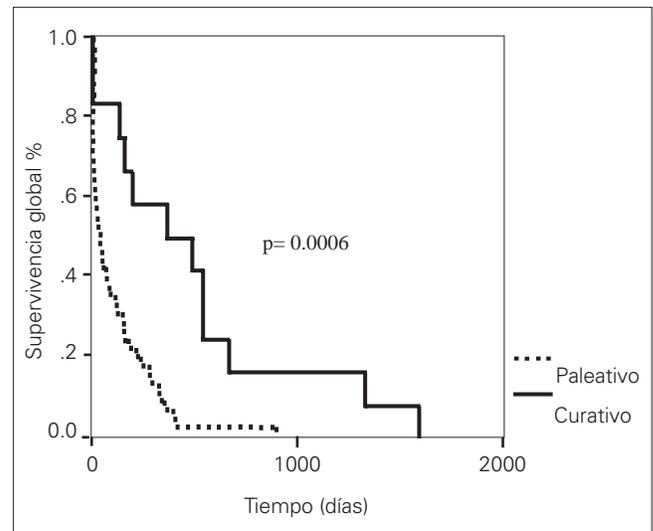
**Cuadro 2.** Factores pronósticos relacionados a supervivencia. Análisis univariado

	Supervivencia (días)	P
<b>Edad</b>		
≤ 50 años	318 ± 91	0.0780
> 50 años	154 ± 44	
<b>Género</b>		
Femenino	195 ± 49	0.7953
Varón	198 ± 59	
<b>Localización</b>		
VBEH	226 ± 63	0.3216
Klastkin	159 ± 49	
<b>Cirugía</b>		
Sí	220 ± 46	0.0087
No	32 ± 20	
<b>Radioterapia</b>		
Sí	479 ± 114	0.0337
No	164 ± 42	
<b>Quimioterapia</b>		
Sí	415 ± 89	0.0333
No	161 ± 44	
<b>Intención del TX</b>		
Curativo	499 ± 144	0.006
Paliativo	116 ± 25	
<b>Estadio</b>		
I	877 ± 370	<0.0001
II	373 ± 138	
III	145 ± 33	
IV	36 ± 17	
<b>Ictericia</b>		
Sí	171 ± 35	0.1108
No	467 ± 292	

VBEH: vías biliares extrahepáticas

supervivencia se explica por la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, ya que sólo 21% se encontró en estadios I o II. Las características de los pacientes fueron similares a las informadas en otras series.<sup>3-5,7,9</sup>

Se considera que la resección quirúrgica es la única opción curativa.<sup>12</sup> En nuestra serie se encontró que cuando se realizaba un tratamiento con intento curativo, la supervivencia era significativamente mayor que en casos donde ya no era posible intentar la curación. Esto es similar a lo encontrado por North y colaboradores,<sup>4</sup> quienes en pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar informaron que la supervivencia media, en resección completa versus cirugía con

**Figura 2.** Supervivencia por estadio**Figura 3.** Supervivencia según intención del tratamiento

tumor residual microscópico versus cirugía con tumor residual macroscópico, fue de 67.2 meses vs 8.9 vs 3.8 meses, respectivamente. En otra serie, Klempnauer y colaboradores<sup>10</sup> en 151 pacientes con colangiocarcinoma encontraron que la presencia de tumor residual y el no lograr una resección curativa fueron factores independientes de supervivencia en el análisis multivariado.

En nuestra serie no se halló que la edad fuera un factor significativo para la supervivencia. Esto ya fue informado por otros autores.<sup>6,10</sup> Sin embargo, Yeh y colaboradores,<sup>13</sup> en una serie de 518 casos con colangiocarcinoma periférico, demostraron que pacientes menores a 40 años de edad tenían una supervivencia más corta que los mayores de edad, ya que presentaron tumores más avanzados e irresecables al momento del diagnóstico.

En nuestra serie el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, en contexto tanto adyuvante como paliativo, mostraron ser factores pronósticos para la supervivencia; sin embargo, dado el reducido número de pacientes que recibieron estos tratamientos se consideró que no es posible obtener una conclusión al respecto.

En un estudio de quimioterapia adyuvante en 508 pacientes, de los cuales 139 tuvieron cáncer de vías biliares, Takada y colaboradores<sup>14</sup> no demostraron utilidad de este tratamiento.

La quimioterapia paliativa se ha usado con escasos resultados. La combinación de 5-fluorouracilo con fármacos, como adriamicina, mitomicina C y cisplatino, así como la combinación de gemcitabina y cisplatino (principalmente en cáncer de vesícula biliar), se usaron en estudios fase II con tasas de respuesta variables (del 10 al 61%), con mejoría en la supervivencia sólo para el grupo de pacientes que responden al tratamiento.<sup>3,15</sup> En nuestro estudio el esquema más utilizado fue la combinación de 5-fluorouracilo con adriamicina y mitomicina C (FAM); sin embargo, dado el número reducido de pacientes no se pueden obtener conclusiones, por lo que este esquema debe ser valorado en estudios posteriores, antes de definir su utilidad.

El pronóstico de pacientes con cáncer de vías biliares es pobre, ya que es común diagnosticarlo en etapas avanzadas.

Se requiere de un número mayor de estudios para definir el papel tanto de la quimioterapia como de la radioterapia en esta enfermedad.

#### Bibliografía

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 1998.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
3. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncology* 2003;4(3):167-176.
4. North JH, Pack MS, Hong Ch, et al. Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: an analysis of 162 cases. *Am Surg* 1998;64(5):437-440.
5. Chung Ch, Bautista N, O'Connell TX. Prognosis and treatment of bile duct carcinoma. *Am Surg* 1998;64(10):921-925.
6. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *British Journal of Surgery* 1997;84:200-204.
7. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15:337-343.
8. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999;230(2):266.
9. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:122-127.
10. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997;15(3):947-954.
11. AJCC, Cancer Staging Manual 6th Edition, 2003.
12. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1998;175:118-122.
13. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004;187(4):559-563.
14. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? *Cancer* 2002;95(8): 1685-1695.
15. Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Liver tumors: cholangiocarcinoma. *Clinics Liver Disease* 2001;5(1):191-218.

# Tratamiento de los linfomas no Hodgkin relacionados con SIDA: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Subirán”

## *Treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: experience in the National Institute of Medical Sciences and Nutrition*

E. Gabriela Hernández Rivera\*, Xóchitl Gómez Roel\*, Juan Uriarte Duque\*, Angelina Villasís Kever\*\*

\*Departamento de Hematología y Oncología, \*\*Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

### Resumen

**Introducción.** El tratamiento y las características clínicas de los linfomas no Hodgkin relacionados con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida) han evolucionado desde su reconocimiento como sucesos definitorios de SIDA y el advenimiento del tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARAE).

**Objetivo.** Conocer la epidemiología e historia natural de los linfomas no Hodgkin (LNH) relacionados con SIDA en México, así como el impacto del uso de TARAE y el régimen de EPOCH en este grupo de pacientes.

**Pacientes y método.** Se revisaron los expedientes de los pacientes con VIH/SIDA que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Los pacientes fueron divididos en dos periodos, según el uso o no de TARAE, y se comparó la supervivencia global y libre de enfermedad entre los grupos. Se presentaron los resultados del grupo tratado con EPOCH/TARAE.

**Conclusión.** La frecuencia de LNH relacionado con SIDA se incrementó como suceso definitorio en la población mundial y en nuestra institución; sin embargo, la incidencia absoluta de estas neoplasias ha disminuido en la era pos TARAE. Los regímenes de quimioterapia infusional (CDE y EPOCH) mostraron óptimos resultados en este grupo de pacientes. El pronóstico de los LNH relacionados con SIDA en la era pos TARAE mejoró de manera sustancial, excepto para los LPSNC, cuyo pronóstico sigue siendo limitado.

**Palabras clave:** linfomas no Hodgkin, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tratamiento antirretroviral, quimioterapia.

### Summary

**Introduction.** The use of the highly active antiretroviral therapy (HAART), introduced in 1995, was the event that changed the natural history of the human immunodeficiency virus infection (HIV) and consequently of the acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma (ARL).

**Objective.** To know the epidemiology and natural history of the ARL in Mexico and the effect of the use of HAART and EPOCH.

**Patients and method.** We have reviewed the clinical records of all the patients with HIV/AIDS and divided these patients in two periods of time according to the use or not of HAART. We compared the overall survival and the disease free survival between them. We also present the results of a small group of patients lately treated with EPOCH and HAART simultaneously.

**Conclusion.** The frequency of ARL as an AIDS definitory event has increased even in our population, nevertheless the absolute incidence of these neoplasms has decreased in the pos-HAART era. The infusional chemotherapy (CDE, EPOCH) has given very good results in this group of patients. We present the preliminary results of our experience in ARL with EPOCH/HAART.

**Key words:** non Hodgkin's lymphomas, anti-retroviral therapy, acquired immunodeficiency syndrome, chemotherapy.

## Introducción

**Situación mundial y en México del VIH/SIDA.** Los primeros casos de infección por el virus de VIH se registraron en junio de 1981. El número de casos y muertes por SIDA se incrementó de manera rápida durante los ochenta, seguido de una disminución sustancial en los casos nuevos y fallecimientos por SIDA a finales de los noventa.<sup>1</sup> UNAIDS (*United Nations for AIDS*) estimó que en 1999, 11.3 millones de personas fallecieron por SIDA y en el 2001 la infección por VIH/SIDA constituyó la cuarta causa de defunciones en el mundo (4.8% de la mortalidad global), antecedida por enfermedad cardíaca, cerebrovascular e infecciones respiratorias bajas.<sup>2</sup> El pico de la epidemia de SIDA ocurrió en 1993, año en que se agregaron casos con base a una definición más amplia que incluyó cáncer cervicouterino, neumonía bacteriana recurrente y tuberculosis, entre otras.<sup>3</sup> La pandemia se ha caracterizado por la disminución franca de la transmisión del VIH mediante la transfusión de productos sanguíneos. Hoy día, se considera que menos de una unidad de sangre de 450 mil a 660 mil unidades estudiadas para la búsqueda de VIH se encuentra contaminada con VIH.<sup>4</sup>

El decremento franco en la incidencia de SIDA se documentó por primera vez en 1995 como resultado del uso de TARAE. En un estudio realizado en 1994 a 1997, donde se valoró este tratamiento, se analizaron 1,255 pacientes, en ocho ciudades de Estados Unidos, con infección por el VIH y por lo menos una cuenta de linfocitos CD4 menor a 100 mm<sup>3</sup>. La mortalidad disminuyó de 29.4 por 100 personas/año en 1995 a 8.8 por 100 personas/año en el segundo trimestre de 1997. Esta reducción fue independiente del género, raza y de los factores de riesgo para infectarse por VIH o edad. La incidencia de las tres mayores infecciones (neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* y retinitis por citomegalovirus) disminuyó de 21.9 por 100 personas/año en 1994 a 3.7 por 100 personas/año en la primera mitad de 1997. El incremento en la intensidad del tratamiento antirretroviral, comparado con ningún tratamiento, monoterapia, combinado con y sin inhibidor de proteasa, se relacionó con reducciones en la morbimortalidad. La combinación de tratamiento antirretroviral se relacionó con el máximo beneficio y la adición de inhibidores de proteasa, en dichos regímenes, brindaron una ayuda adicional.<sup>5</sup>

Es a partir de estos resultados que el tratamiento antirretroviral cambió la historia natural de la infección por el VIH, confirmando una recuperación de la cuenta de linfocitos CD4 y, por tanto, un mejor estado inmunológico; hecho que tiene una incidencia positiva sobre el pronóstico de los linfomas relacionados con el SIDA.

El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983. La epidemia tuvo un crecimiento lento al iniciar, pero en la segunda mitad de los ochenta se registró un incre-

mento exponencial. Al principio de los noventa este crecimiento se amortiguó mostrando una aparente tendencia hacia la estabilización de 1994 a la fecha, con alrededor de 4,100 casos nuevos al año.<sup>6,7</sup>

México es considerado por ONUSIDA como un país con una epidemia por SIDA concentrada; es decir, caracterizada por una prevalencia de la infección por VIH que se ha difundido rápidamente en un subgrupo de la población, pero que aún no se establece en la población en general. En México la prevalencia de la infección por VIH es de 15% en homosexuales, 6% en usuarios de drogas inyectables, 0.09% en embarazadas y de 0.28% en la población adulta de 15 a 49 años. Esta última puede considerarse una cifra baja, si se compara con los países cercanos como Belice (2.01%), Guatemala (1.38%), Honduras (1.92%) y Estados Unidos (0.61%).<sup>7</sup>

En México desde 1986 existen disposiciones legales que prohíben la comercialización de sangre, esto obliga a que las transfusiones sean analizadas de manera previa. Como resultado de estas medidas, los casos de SIDA relacionados con la transfusión sanguínea y hemoderivados disminuyeron a partir de 1988, hoy día no se han presentado casos con esta forma de transmisión. En cuanto a la mortalidad, en México el SIDA ocupó en el 2000 el lugar número 16, con una tasa de 4.2/100 000 habitantes.<sup>6,7</sup>

**Evolución epidemiológica de los LNH relacionados con SIDA.** Los linfomas no Hodgkin (LNH) relacionados con la infección por VIH registraron cambios en su epidemiología a partir de la utilización del tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARAE); hoy en día, representan un gran reto de manejo para el médico hematólogo. La presencia de linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) constituyó desde el inicio de la pandemia un suceso definitorio de SIDA,<sup>8</sup> sumándose en 1985<sup>9</sup> los LNH de grado intermedio y alto.

La manifestación de linfoma relacionado con SIDA correspondió a una profunda inmunosupresión, ocurriendo con cuentas de linfocitos CD4 menores a 200 mm<sup>3</sup> y con una historia previa de enfermedad definitoria de SIDA. En este marco, el riesgo relativo de padecer linfomas inmunoblástico o difuso de células grandes fue de 627 y 145 mayor, con relación a la población general.<sup>10</sup> También se encontró un riesgo relativo 14 veces mayor del linfoma de bajo grado y del linfoma T en individuos con SIDA.<sup>11</sup> Si bien el uso de TARAE se relacionó a una importante disminución en la incidencia de algunas infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi, esto no es tan claro en el caso de los linfomas relacionados con SIDA. La evidencia al respecto es la siguiente:

a) Una cohorte de 6,636 individuos infectados con VIH en Suiza, con un seguimiento de 18 mil años/paciente, no mostraron disminución en la incidencia de linfoma cuando se compararon los periodos de 1992-1994 (pre TARAE) y 1997-1998 (amplia utilización de TARAE).

b) El informe de 52 países europeos, en 7,300 pacientes infectados con VIH, comparó los diagnósticos de enfermedades definitorias de SIDA de 1994 con los de 1998. Sus resultados demostraron que tanto la incidencia de condiciones definitorias de SIDA bajó de 30.7/100 años/paciente a 2.5/100 años/paciente, así como la proporción de nuevos casos de SIDA debido a infecciones oportunistas, pero la proporción de nuevos casos de SIDA secundarios a linfoma se incrementó de manera significativa, de 4% a 16% ( $p=0.0001$ ). No se observó incremento en la proporción de diagnósticos de SIDA por linfoma primario de sistema nervioso central.

c) Un estudio colaborativo internacional que incluyó 46,936 individuos con VIH positivos de Norteamérica, Europa y Australia, comparó la incidencia de linfoma entre los periodos 1992-1996 y 1997-1999, y demostró una importante reducción de la misma. Dentro del análisis de la incidencia de los diferentes tipos de linfomas se observó que el linfoma inmunoblástico y primario de sistema nervioso central disminuyó de forma representativa durante estos dos periodos, mientras que la incidencia de linfoma de Burkitt y de enfermedad de Hodgkin se mantuvo sin cambios.

La conclusión de estos estudios fue que la incidencia de LNH primario de sistema nervioso central y de LNH de tipo inmunoblástico disminuyó desde el uso de TARAE; sin embargo, esta reducción no fue tan impresionante como la observada en las infecciones oportunistas o en el sarcoma de Kaposi, resultando esto en un aumento en la proporción de casos de linfoma como enfermedad definitoria de SIDA.

Un factor importante en el impacto que puede tener el uso de TARAE sobre la epidemia de SIDA es la eficacia de estos antivirales cuando se utilizan en la población abierta, ya que si bien se esperaba que el 80% de los sujetos tratados con TARAE lograra tener una carga viral para VIH no detectable (como se obtuvo en los primeros estudios clínicos controlados), sólo 40% de los pacientes en población abierta lograron este objetivo. El hecho se relacionó a circunstancias como acceso y apego al tratamiento, resistencia a las drogas antivirales, así como a factores individuales y ambientales.<sup>12</sup>

#### **Factores de riesgo para padecer LNH relacionado con SIDA.**

Se han detectado como factores de riesgo genéticos para padecer LNH en enfermos de VIH/SIDA a las mutaciones de SDF-1 (3'A)<sup>13</sup> y como factor protector para desarrollar linfoma, la heterocigocidad para la delección CCR5D32.<sup>14</sup> Existe un mayor riesgo estadísticamente significativo en cuanto a los factores demográficos para LNH relacionado con SIDA en mujeres en Estados Unidos, individuos de origen hispanico y aquellos que adquieren la infección por VIH de manera heterosexual.<sup>15</sup> En análisis multivariado, los factores relacionados al desarrollo de LNH en SIDA son la cuenta de CD4 basal y al nadir,<sup>15,16</sup> mayor edad y falta de tratamiento TARAE. Así, se encontró<sup>16</sup> que, en pacientes con cuentas de

CD34 por arriba de 350 mm<sup>3</sup>, la incidencia de LNH es de 0.7 casos/10 000 pacientes/años y, debajo de esta cifra, la incidencia aumenta a 10 casos por 10 000 pacientes/años ( $p < 0.001$ ).

#### **Supervivencia en pacientes con LNH relacionado con SIDA.**

La supervivencia de los pacientes con LNH relacionado con SIDA no cambió de manera significativa con el uso de TARAE, al menos en dos publicaciones.<sup>15,16</sup> El grupo británico, en una cohorte de 150 pacientes, informó de una supervivencia en la era pre TARAE de 29% a dos años *versus* 41.2% en la era pos TARAE, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa ( $p=0.15$ ).<sup>11</sup> El grupo de Levine y colaboradores informaron de una supervivencia media en la era pre y pos TARAE de 7.4 meses *versus* 8.2 meses en LNH sistémico y de 2 y 1.7 meses respectivamente en LPSNC.<sup>15</sup> Sin embargo, un grupo francés que estudió una cohorte de pacientes informó de un aumento de la supervivencia global de 145 pacientes con LNH relacionado con SIDA y, de manera conjunta con este dato, encontraron que la incidencia de LNH relacionado con SIDA disminuyó con el uso de TARAE. Asimismo, la cuenta de CD4 al momento del diagnóstico de linfoma se incrementó de 63 mm<sup>3</sup> a 191 mm<sup>3</sup>. Los datos de este estudio sugieren que el uso de TARAE aumentó la cuenta de CD4, lo cual incidió sobre la disminución en la frecuencia de LNH relacionado con SIDA y en el incremento de la supervivencia.<sup>17</sup> En los estudios de Levine,<sup>15</sup> Matthews<sup>16</sup> y Besson<sup>17</sup> fueron heterogéneos los tratamientos de quimioterapia que se administraron a los pacientes con LNH sistémico y LPSNC.

Los factores concernientes a una menor supervivencia en pacientes con LNH relacionado con SIDA son: células CD4 < 100 mm<sup>3</sup>, estadios III y IV de la enfermedad, > 35 años de edad, historia de uso de drogas intravenosas y deshidrogenasa láctica elevada. El IPI también ha sido validado en este tipo de linfomas.<sup>3</sup>

**Tratamiento de los LNH relacionados con SIDA.** Existe evidencia de que la quimioterapia a dosis estándar en comparación con la quimioterapia a dosis bajas son equivalentes cuando se valora respuesta y supervivencia global, existiendo mayor toxicidad al utilizar quimioterapia a dosis estándar.

En un estudio, que comparó M-BACOD (metotrexate, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona) a dosis estándar *versus* M-BACOD a dosis bajas, realizado por el grupo de SIDA para ensayos clínicos (ACTG), no se mostraron diferencias en supervivencia ni respuestas, pero sí mayor toxicidad en el grupo de dosis estándar. Este estudio se llevó a cabo antes del uso de TARAE.<sup>18</sup>

El estudio realizado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos en 65 pacientes, comparó CHOP *versus* CHOP reducido (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y

prednisona) con TARAE en ambos brazos. El tratamiento con TARAE consistió en el uso de indinavir, stavudina y lamivudina. Las remisiones completas fueron mayores en el grupo de dosis estándar (48% versus 30%). La única diferencia en cuanto a toxicidad fue una mayor frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 en quienes recibieron CHOP estándar (25% versus 12%). Se observó también que la depuración de ciclofosfamida con el uso concomitante de antirretrovirales disminuyó 1.5 veces, sin detectarse consecuencias clínicas.

Con la adición de TARAE a la quimioterapia, las dosis estándar de quimioterapia se han vuelto factibles y ventajosas como lo demostró un estudio retrospectivo que comparó CHOP versus CHOP/TARAE<sup>19</sup> con respuestas mayores en el grupo que recibió TARAE (75% versus 34%, P = 0.003), y un beneficio estadísticamente significativo en las supervivencias global y libre de sucesos (promedio de supervivencia media de siete meses en el grupo sin TARAE y no alcanzada en el grupo con TARAE). En el análisis multivariado la variable más importante para SLE, SG y remisión completa fue el uso de TARAE. Otro estudio italiano, retrospectivo, valoró también<sup>20</sup> el tratamiento con CHOP con y sin TARAE. Se encontró una mayor SG media (siete meses en los pacientes sin TARAE y no se alcanzó en los pacientes con TARAE, p= 0.03); concluyendo que es factible la combinación de CHOP/TARAE y que ésta puede disminuir la morbilidad por infecciones oportunistas en LNH relacionado con SIDA; sin embargo, sugieren ser cautelosos en cuanto a esta combinación dada la mayor manifestación de anemia y neurotoxicidad autónoma. Estos dos últimos estudios demostraron que en la era TARAE la quimioterapia estándar fue ventajosa y factible.

Otra modalidad de tratamiento en los LNH relacionados con SIDA son los regímenes infusionales que a continuación se describen:

a) El CDE (ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido) de cuatro días fue probado por el ECOG en 98 pacientes no tratados previamente. Se incluyeron pacientes en la era pre y pos TARAE, obteniéndose 44% de remisiones completas. La supervivencia media y libre de enfermedad fue mayor en pacientes que recibieron TARAE.<sup>21</sup>

b) El EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina infusionales por cuatro días, con un bolo de ciclofosfamida al día 5, cuya dosis se ajusta a la cuenta de CD4 y prednisona oral por cinco días) es un régimen infusional ajustado al riesgo. Este esquema requiere de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a partir del día seis y todo tratamiento antirretroviral se suspende hasta el día seis del último ciclo de quimioterapia. Los resultados informados en 39 pacientes, incluyendo 41% con CD4 < 100 mm<sup>3</sup> y 59% con un índice pronóstico internacional (IPI) de 2 y 3, fueron tasas de remisión completas del 74% (56% en aquellos con CD 4 menores a 100 mm<sup>3</sup> y 87% en aquellos con CD4 > 100 mm<sup>3</sup>),

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con LNH relacionado con SIDA en el INCMNSZ (1986-2003)

	Periodos		
	1986-1996	1997-2003	1986-2003
<b>Número de pacientes</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>
<b>Edad</b>			
Mediana	35	33	34
Promedio (rango) en años	36 (22-67)	38 (26-63)	
<b>Sexo (F:M)</b>	<b>2:24</b>	<b>1:11</b>	<b>3:35</b>
<b>Cuenta de CD4 al Dx de LNH/mm<sup>3</sup></b>			
Promedio (rango)	(14/26 casos)	(7/12 casos)	91 (0-479)
Mediana	86 (0-474)	38	38
	35		
<b>Tratamiento del LNH</b>			
Quimioterapia	14	6	20
Radioterapia	5	1	6
Q+R	0	1	1
Cirugía	1	1	2
Q+Cirugía	1	0	1
Ninguno	5	3	8
<b>Tratamiento del LNH</b>			
Quimioterapia	14	6	20
Radioterapia	5	1	6
Q+R	0	1	1
Cirugía	1	1	2
Q+Cirugía	1	0	1
Ninguno	5	3	8

F: femenino, M: masculino, Dx: diagnóstico, LNH: linfoma no Hodgki, Q: quimioterapia, R: radioterapia

supervivencia libre de enfermedad de 92%, supervivencia global a 56 meses de 60% (en el grupo de CD4 > 100 mm<sup>3</sup> de 87%). En una mediana de seguimiento de 56 meses sólo hubo dos recaídas. La carga viral se incrementó cuatro veces a partir del 4º ciclo de quimioterapia y regresó a niveles basales 12 a 24 meses después de terminar el EPOCH. No se incrementó el número de infecciones oportunistas a pesar de haber suspendido el tratamiento antirretroviral durante los seis meses de la quimioterapia.<sup>22</sup>

Otros estudios<sup>17,23</sup> demostraron también que la supervivencia en pacientes con LNH relacionado con SIDA mejoró con el uso de TARAE en forma concomitante con quimioterapia, además de que la respuesta virológica a TARAE es el único factor relacionado con remisión completa al utilizarse con esquemas de CHOP o parecidos a CHOP.

El tratamiento de soporte en pacientes con LNH relacionado con SIDA es de gran importancia, esto incluye la profilaxis para *Pneumocystis carinii* y el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos o granulocitos-macrófagos para reducir el número de episodios de neutropenia grave en pacientes infectados con VIH.

Debido a los mejores resultados en cuanto a respuestas completas y supervivencia global con la adición de rituximab a CHOP en pacientes ancianos con linfomas,<sup>24</sup> el Instituto

**Cuadro 2.** Órganos afectados al diagnóstico en 38 pacientes con LNH relacionado con SIDA (1986-2003)

Sitio de afección	Periodo 1986-1996 Número de casos (%)	Periodo 1997-2003 Número de casos (%)	Total (%)
Sistema nervioso central	6 (23)	1 (8.25)	7 (18.4)
Piel	0	1 (8.25)	1 (2.6)
Riñón	0	1 (8.25)	1 (2.6)
Suprarrenal	2 (8)	0	2 (5.3)
Centrofacial	0	1 (8.25)	1 (2.6)
Tubo digestivo	5 (19)	2 (17)	7 (18.4)
Pulmón	6 (23)	0	6 (15.8)
Cavidad oral	3 (12)	0	3 (7.9)
Ganglionar	4 (15)	6 (50)	10 (26.3)
<b>Total</b>	26 (100)	12 (100)	38 (100)

Nacional de Cáncer de Estados Unidos realizó un estudio clínico<sup>25</sup> para valorar la eficacia de rituximab en LNH relacionado con SIDA. Se trató de un estudio fase III aleatorizado, cuyos brazos fueron CHOP *versus* CHOP-rituximab en un grupo de 151 pacientes con LNH relacionado con SIDA de diagnóstico reciente. La tasa de remisiones completas fue estadísticamente similar, aunque la progresión del linfoma se observó en pacientes con CHOP-rituximab (7%) y en el brazo de CHOP (19%); sin embargo, se registró una mayor mortalidad por infecciones en el grupo de CHOP-rituximab (10% *versus* 2%,  $p=0.027$ ). Estos resultados fueron totalmente desalentadores y no justifican el uso de rituximab en LNH relacionado con SIDA.

Para los LNH relacionados con SIDA de tipo Burkitt, en la literatura existen evidencias de que es factible tratarlos con quimioterapia intensiva del tipo CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, doxorubicina, dosis altas de metotrexate/ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina),<sup>26</sup> con resultados similares en pacientes con y sin SIDA. El grupo de M.D. Anderson<sup>27</sup> informó que el tratamiento de los LNH tipo Burkitt relacionados con SIDA es factible y bien tolerado, utilizando Hiper C-VAD (quimioterapia intensiva), y tiene mejores resultados en pacientes que reciben TARAE.

A pesar de estos resultados, aún queda por resolver cuál es el mejor esquema de tratamiento para los LNH relacionados con SIDA, aunque es claro que el tratamiento con TARAE es un factor que ha impactado la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

Otros aspectos que quedan por resolver son la utilización

o no de quimioterapia intratecal de manera sistemática y el tratamiento óptimo de los pacientes con LNH relacionado con SIDA en recaída o refractarios (en donde parece útil el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica), aspectos para los cuales no tenemos respuestas claras hoy en día.

### Objetivo

Conocer la epidemiología y la historia natural de los linfomas no Hodgkin relacionados con SIDA en México, así como el impacto del uso de TARAE y el régimen de EPOCH en este grupo de pacientes.

### Pacientes y método

Se revisaron los expedientes de los pacientes con VIH/SIDA que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de enero de 1984 a diciembre de 2003.<sup>28</sup> Fueron divididos en dos periodos, según el uso o no de TARAE: enero de 1984 a diciembre de 1996 (era pre TARAE) y de enero de 1997 a diciembre del 2003 (era pos TARAE). En México se introdujo este tipo de tratamiento en 1997.

Se define como el tratamiento combinado que incluye dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y por lo menos un inhibidor de proteasa o uno de transcriptasa reversa no nucleósido. El tratamiento de combinación no TARAE incluyó el uso de uno o dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos. A continuación se describen los resultados preliminares de este grupo de pacientes.

Durante el primer periodo se registraron 1,000 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, de los cuales 26 desarrollaron LNH y dos enfermedad de Hodgkin (EH). Durante el segundo periodo hubo 1,319 casos nuevos de VIH/SIDA, dentro de los cuales existen 12 de LNH relacionado con SIDA y un caso con EH. Esto representó una incidencia de LNH relacionado con SIDA de 26/1000 pacientes en el primer periodo *versus* 9/1000 en el segundo, que representó una reducción del 65% en el número de casos nuevos.

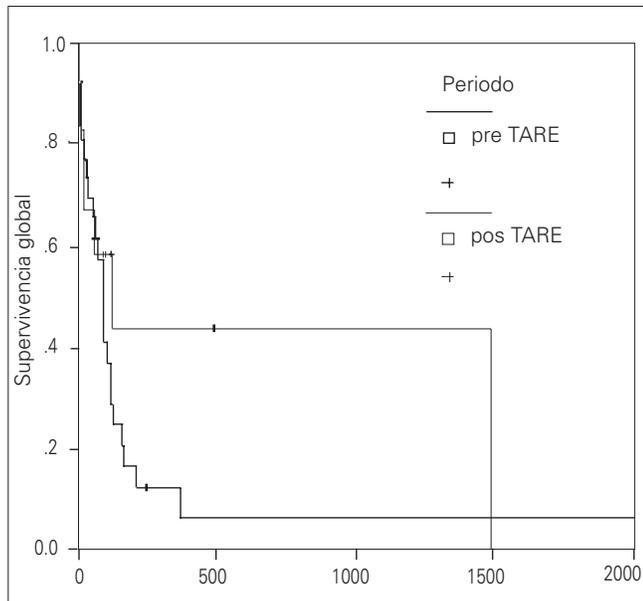
Las características de los dos grupos de pacientes con LNH relacionado con SIDA se muestran en el cuadro 1, donde el 92% correspondió al género masculino. Sólo seis pacientes recibieron tratamiento con TARAE y todos pertenecieron al periodo más reciente. Los sitios afectados al diagnóstico se presentan en el cuadro 2. Llama la atención en esta serie la franca disminución en el número de casos de LPSNC (23% *versus* 8%), dato que es congruente con la literatura, ya que en varias series anteriores se observó una reducción en la incidencia de LPSNC en la era pos TARAE. Otra característica es la frecuencia de LNH ganglionar que aumentó en el periodo reciente a 50% *versus* 15% en la era pre TARAE, tomando un comportamiento similar a los LNH en sujetos

**Cuadro 3.** Características de los pacientes tratados con EPOCH

Núm.	Edad	Género	Linfoma	Estadio	IPI	Núm. de ciclos	Estado actual
1	33	Masc.	Alto grado	I	2	6	Remisión completa
2	58	Masc.	LNH tipo Burkitt	IV	4	5	Progresión de la enfermedad
3	29	Masc.	LNHDCGB	IV	3	3	Remisión completa
4	28	Masc.	LNH Burkitt-like	II	3	6	Remisión completa
5	36	Masc.	LNH polimórfico	IV	2	6	Remisión completa
6	27	Fem.	LNHDCGB	IV	2	6	Remisión completa
7	39	Masc.	LNH plasma blástico	IV	4	6	Remisión completa

LNH: linfoma no Hodgkin; LNHDGCB: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B; IPI: índice pronóstico internacional

**Figura 1.** Supervivencia global por periodos



p= 0.21

VIH negativos. Cuatro de los 12 pacientes con LNH relacionado con SIDA en el periodo reciente fueron tratados con EPOCH, esquema que fue elegido para tratar a los pacientes a partir de 2001. De los seis pacientes que recibieron TARAE, dos tomaron EPOCH con respuesta completa (cuadro 3); dos, CHOP: uno, respuesta completa y otro no evaluable, ya que

falleció después de recibir un ciclo. Los pacientes que recibieron TARAE tuvieron una supervivencia media de 341 días versus 250 días en el grupo que no recibió TARAE, no se encontró diferencia estadística significativa (p= 0.08).

**Resultados**

De los 26 casos correspondientes a la primera etapa, 17 fueron clasificados como LNH de células grandes (cuatro de ellos inmunoblásticos), cuatro de LNH tipo Burkitt y cinco fueron primarios de sistema nervioso central (LPSNC) también de células grandes. Sólo se realizaron inmunohistoquímica en 7 de 25 casos, en ellos se encontró estirpe B. En la segunda etapa, 10 de 12 pacientes se clasificaron como LNH de células grandes (inmunoblástico), plasmablástico y LPSNC de células grandes. uno de cada uno. Se realizaron inmunohistoquímica en 5 de 12 casos y en ellos se encontraron estirpe B. En el primer periodo, 32% de LNH fue el suceso definitorio de SIDA y en el segundo periodo lo fue en 83%, cambios que se observaron en el resto de la literatura.

La supervivencia global para el periodo 1986-1996 fue de 218 días y 683 días para 1997-2003, aunque existe una tendencia a una mayor supervivencia, no se observó diferencia estadísticamente significativa por la prueba de log-rank, como se muestra en la figura 1.

Las características generales fueron similares en los dos periodos. Llama la atención las diferencias en la disminución de la incidencia global de los LNH relacionados con SIDA y de LPSNC en el periodo más reciente, así como la tendencia a una mayor supervivencia de los pacientes en el último periodo. Estos datos sugieren un cambio en la presentación clínica e historia natural de los LNH relacionados con SIDA en nuestro instituto, cambio que se relaciona con el uso de TARAE, como se ha informado en la literatura mundial.

A partir de marzo de 2001 se trató a todos los pacientes con LNH relacionado con SIDA con el esquema de EPOCH (Uriarte Duque y Hernández Rivera, datos no publicados, cuadro 4), administrándose seis ciclos de quimioterapia con intervalo de 21 días. De 2001 a enero de 2005 se reclutaron siete pacientes cuyas características se muestran en el cuadro 5. Seis pacientes fueron del género masculino (86%), uno femenino (14%) y la edad promedio fue de 36 años (rango de 27 a 58 años). Presentaron linfoma no Hodgkin con alto grado de malignidad el 86% de los pacientes (6 de 7). Todos manifestaron síntomas B al diagnóstico (fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos). El IPI fue intermedio bajo en 43% e intermedio alto y alto en 57%; 86% presentó enfermedad extraganglionar y 42% tuvo infiltración de la médula ósea. Los linfocitos CD4+ al diagnóstico de LNH se encontraron en promedio en 145 µL con una media de 129 µL (rango de 4 a 294). Al término de la quimioterapia el promedio y media de linfocitos CD4+ fueron de 132 µL y 170 µL, respectivamente (rango de 58 a 287). Tres de los pacientes ya recibían

**Cuadro 4.** Régimen de EPOCH para los pacientes con linfoma relacionado con SIDA

Agentes infusionales	Dosis	Ruta	Días de tratamiento
Etopósido	50 mg/m <sup>2</sup> /d	ICIV <sup>1</sup>	1, 2, 3 y 4
Doxorrubicina	10 mg/m <sup>2</sup> /d	ICIV	1, 2, 3 y 4
Vincristina	0.4 mg/m <sup>2</sup> /d	ICIV	1, 2, 3 y 4
Agentes en bolo			
Ciclofosfamida (ciclo 1)			
CD4 >100/mm <sup>3</sup>	375 m <sup>2</sup> /d	IV <sup>2</sup>	5
CD4 <100/mm <sup>3</sup>	187 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	5
Ciclofosfamida (después de Ciclo 1)			
Neutrófilos >500 µL	Aumentar 187 mg a la dosis previa		
Neutrófilos <500 µL	Disminuir 187 mg a la dosis previa		
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> /d	VO <sup>3</sup>	1, 2, 3, 4 y 5
Factor estimulante	5 µg/kg/d	SC <sup>4</sup>	D6 y hasta cuenta de neutrófilos >5000 µL

<sup>1</sup>Infusión continua intravenosa, <sup>2</sup>Infusión intravenosa, <sup>3</sup>Vía oral, <sup>4</sup>Aplicación subcutánea

**Cuadro 5.** Toxicidad por EPOCH según criterios de la OMS

Tipo de toxicidad	Grado de toxicidad				
	0	1	2	3	4
Hematológica					
Leucocitos/mm <sup>3</sup>				1	5
Plaquetas/mm <sup>3</sup>				1	
Neurológica					
Sensitivomotora				1	

Toxicidad presentada por ciclo de tratamiento (durante los 38 ciclos de quimioterapia) en los siete pacientes

TARAE, antes de la presentación del linfoma, y cuatro lo iniciaron junto con la quimioterapia. El 71% (5 de 7) completó los seis ciclos de tratamiento y 86% (6 de 7) logró remisión completa (uno de ellos con tres ciclos de tratamiento). Un paciente presentó progresión del linfoma a nivel del SNC (progresión bajo tratamiento) durante el quinto ciclo de quimioterapia, y se encuentra vivo y en tratamiento de rescate. Los siete pacientes recibieron TARAE durante la aplicación de la quimioterapia. La toxicidad presentada por los pacientes fue hematológica y neurológica (cuadro 5).

La supervivencia global fue en promedio de 22 meses (rango de 5 a 33 meses). Con un seguimiento medio de 14

meses, los siete pacientes se encuentran vivos. En el estudio de Hernández Rivera y colaboradores,<sup>22</sup> la supervivencia media fue de 11 y 8.3 meses para los pacientes con LNH relacionado a SIDA en la era pre y pos TARAE, respectivamente, aunque el grupo fue tratado de manera heterogénea (M-BACOD, CHOP y CHOP reducido) y no se obtuvieron conclusiones de la eficacia de algunos de estos regímenes. En este reducido grupo de pacientes tratados con EPOCH se encontró una supervivencia global del doble en comparación con nuestra experiencia previa (22 *versus* 11 meses). Los resultados fueron el uso simultáneo de quimioterapia y TARAE, evidenciando que es factible su administración simultánea.

### Conclusión

La frecuencia de LNH relacionado con SIDA se ha incrementado como suceso definitorio de SIDA en la población mundial y en nuestra institución; sin embargo, la incidencia absoluta de estas neoplasias ha disminuido en la era pos TARAE. El tratamiento ideal de los LNH relacionados con SIDA no se ha establecido en forma clara, aunque por los resultados de los estudios retrospectivos<sup>18,19</sup> se sugiere que en la era pos TARAE debe utilizarse la quimioterapia a dosis estándar. En tanto, no existen estudios aleatorios, prospectivos, que valoren CHOP estándar con y sin TARAE, los regímenes infusionales (CDE y EPOCH) son una alternativa ya que han mostrado excelentes resultados en este grupo de pacientes. El pronóstico de LNH relacionado con SIDA en la era pos TARAE ha mejorado de manera sustancial, excepto para los LPSNC, cuyo pronóstico sigue siendo limitado.

### Bibliografía

- HIV and AIDS-United States, 1981-2000. *MMWR* 2001;50(21):430-4.
- Quinn TC. The global HIV/AIDS pandemic. Program and abstracts of the 5th International AIDS Malignancy Conference. 2001 April 23-25, Bethesda, Maryland. Abstract S23.
- Levine AM. AIDS related lymphoma and Hodgkin disease. *Hematology* 2001. ASH, p. 466-470.
- Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1721-5.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- OPS. Vigilancia del SIDA en América. Informe bianual. Junio 1999.
- Anónimo. El SIDA en México en el año 2000. Disponible en línea en: <http://www.ssa.gob.mx/conasida/estadis/2000sida/2000.pdf>.
- Centers for Disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. *MMWR* 1982;31:507-508,513-514.
- Centers for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. *Ann Intern Med* 1985;103:402-403.
- Cote TR, Biggar RF, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997;73:645-650.
- Biggar RF, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ. Risk of T cell lymphomas in persons with AIDS. *J AIDS* 2001;26:371-376.
- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;31:81-87.
- Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1 infected individuals. *Blood* 1999;93:1838-1842.
- Dean M, Jacobson LP, McFarlane J, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-D32 mutation. *Cancer Res* 1999;59:3561-3564.

15. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, *et al.* Evolving characteristics of AIDS related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090.
16. Matthews GV, Bower M, Mandala S, Ponles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in AIDS related lymphoma since the introduction of highly active anti-retroviral therapy. *Blood* 2000;96:2730-2734.
17. Besson C, Gouber A, Gabarre J, *et al.* Changes in AIDS related lymphomas since the era of highly active, anti-retroviral therapy. *Blood* 2001;98(8):2339-2344.
18. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, *et al.* Randomized trial of standard-dose versus low dose mBACOD chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336:1641-1648.
19. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Flores A, Milla F, Feliu E. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112(4):909-15.
20. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001;91(1):155-163.
21. Sparano J, Lee S, Chen M, *et al.* Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin Lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004;22:1491-1500.
22. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, *et al.* Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101(12): 4653-4659.
23. Antinori A, Cingolani A, Alba L, *et al.* Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-1491.
24. Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.* CHOP chemotherapy compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
25. Kaplan LD. No benefit from Rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without Rituximab for patients with HIV associated non-Hodgkin's Lymphoma: AIDS malignancies Consortium Study 010.7 *International Conference on Malignancies in AIDS and others immunodeficiencies*. April 28-29, 2003; Bethesda MD. Abstract S17.
26. Wang ES, Straus DJ, Teruya Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, Goy A, Hedrick E, Zelenetz AD, Noy A. Cancer: intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98(6):1196-205.
27. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, Faderl S, Kantarjian H. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94(5):1492-9.
28. Hernández Rivera EG, Gómez Roel X, Villasis Keever A. Linfomas no Hodgkin relacionado con SIDA: 1. Evolución durante los 20 años de la pandemia. Experiencia en el INCMNSZ. *Rev Invest Clin* 2004;56(2):186-92.

# Cáncer de origen primario desconocido: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

## *Cancer of unknown primary site: experience at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition*

Dan Green Renner<sup>\*,\*\*</sup>, Harold Ismael Ayala Palma<sup>\*\*\*</sup>, Myrna Gloria Candelaria Hernández<sup>\*\*\*\*</sup>, Ricardo Sosa Sánchez<sup>\*\*</sup>, Eucario León Rodríguez<sup>\*</sup>

*\*Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, \*\*Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio, Fundación Clínica Médica Sur, \*\*\*Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, \*\*\*\*Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología*

### Resumen

**Introducción.** El cáncer de origen primario desconocido (COPD) representa del 5 al 15% de todas las neoplasias. Su cuadro clínico inicial es variable e inespecífico y de difícil valoración diagnóstica. El tratamiento es generalmente complicado y poco útil.

**Objetivos.** Describir la evolución del COPD y analizar las variables clínicas, histopatológicas y terapéuticas.

**Pacientes y método.** Estudio retrospectivo de 106 pacientes con COPD. Se documentó en 76 casos enfermedad malignidad sin identificar región primaria. Se analizaron estudios diagnósticos y variables clínicas, histopatológicas y terapéuticas.

**Resultados.** La mediana de edad fue 58 años, con discreto predominio de mujeres. Según la región, el cuadro clínico inicial fue metástasis. La escala de Karnofsky fue  $\leq 70\%$  en la mitad de casos. El estudio radiológico realizado fue tomografía abdominal, el resto de los estudios se indicó según la sintomatología. Las metástasis ganglionares y hepáticas fueron las más frecuentes, 47% en una sola región, 46% en dos o tres y 7% en más de tres. En la mayoría (63.2%) de los casos fueron adenocarcinoma, 52% de los tumores estaban poco diferenciados. Sólo 34 pacientes recibieron quimioterapia, con tasa de respuesta de 26.5% (tres completas y seis parciales). La mediana de supervivencia fue de 2.9 meses. La concentración de pacientes con un pronóstico alto por localización e histología, con puntuación Karnofsky  $\geq 70\%$ , permitió identificar subgrupos con una mayor sobrevida.

**Conclusión.** El estudio fue retrospectivo y, necesariamente, de solidez limitada; sin embargo, para orientar el tratamiento se identificaron factores relevantes para el pronóstico de pacientes con COPD, sobre todo al agruparlos, según la localización e histología. Se confirmó que no se pueden establecer guías para la valoración del diagnóstico y se recomienda evitar que ésta sea larga y costosa.

**Palabras clave:** cáncer, origen desconocido, factores pronósticos.

### Summary

**Background.** Cancer of unknown primary site (CUPS) represents 5-15% of all cancers. Its presentation is non-specific and widely variable with difficult diagnostic evaluation. Management is generally complicated and seldom useful.

**Objectives.** To describe the natural history of CUPS and analyze clinical, histopathological and therapeutic variables. To analyze the diagnostic evaluation in our institution and compare it with the literature.

**Patients and method.** Retrospective study of 106 patients with CUPS. Cancer confirmation without a primary site was obtained in 76 cases. The diagnostic workup and clinical, histopathological and treatment variables were analyzed.

**Results.** Median age was 58 years. Clinical presentation was according to the site of metastatic disease. Performance status (Karnofsky) was  $\leq 70\%$  in most of patients. Abdominal CT was the most frequent radiologic study; other evaluations were performed according to symptoms. The most frequent metastatic sites were lymph nodes and liver; 47% of patients had 1 site of metastatic disease, 46% had 2-3 sites and 7% had 3 sites. Most of the tumors evaluated (63.2%) were adenocarcinoma and 52% were poorly differentiated. Only 34 patients received chemotherapy, response rate was 26.5% (3 complete and 6 partial). Median survival time for the whole study group was 2.9 months. Grouping patients with good prognostic due to localization, histology and performance status identified subgroups with better survival.

**Discussion.** This study is retrospective and necessarily limited in its statistical power. However, it clearly identified relevant prognostic factors for patients with CUPS, specially when grouped according to localization and histology to decide treatment. We agree that it is not possible to establish guidelines to orient the diagnostic evaluation and we recommend it to be not extensive not expensive.

**Solicitud de sobretiros:** Dr. Dan Green Renner, Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, C.P. 14000, México, D. F. Correo electrónico: drdangreen@hotmail.com

## Antecedentes

El cáncer de origen primario desconocido (COPD) es un grupo heterogéneo de tumores que son diagnosticados por metástasis sin una región primaria determinada. Las definiciones varían de un estudio a otro; sin embargo, coinciden en la necesidad de confirmar la histología por biopsia de neoplasia maligna que no es compatible con un tumor primario en la región anatómica de la muestra. El otro requisito es que no se documente tumor primario después de una valoración clínica completa que incluya exploración de genitales, citología cervical, revisión mamaria y exploración rectal, así como estudios generales de laboratorio, búsqueda de sangre oculta en heces, radiografía de tórax, mamografía y tomografía abdominopélvica.<sup>1,2</sup>

Dependiendo de la definición utilizada y de la población estudiada, se estima que entre 0.5% y 7% de pacientes con cáncer manifiestan enfermedad metastásica sin región primaria identificada. El cuadro clínico de COPD es variado y los síntomas y signos dependen de la región afectada.<sup>3</sup> El pronóstico en general es negativo con un promedio de supervivencia de tres a cuatro meses, aunque el 25% sigue vivo al año del diagnóstico y 10% a cinco años.<sup>4</sup>

El COPD es un grupo heterogéneo de neoplasias con cuadro clínico, evolución natural e histología variables, lo que dificulta su valoración diagnóstica y tratamiento. Estas neoplasias se caracterizan por tener un comportamiento biológico agresivo con expansión clonal, desarrollo temprano de metástasis y nulas manifestaciones clínicas.<sup>3</sup> Asimismo, la mayoría de los pacientes ya sufre enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, lo que dificulta aún más su estudio.<sup>5</sup> Si no hay una sospecha clínica que oriente hacia una región primaria, el estudio diagnóstico extenso será poco útil porque rara vez se identificará el tumor primario y se orientará el tratamiento, lo que se traducirá en un pronóstico con mínimo impacto, a expensas de un incremento considerable de los costos. La determinación sistemática de marcadores tumorales tampoco ayuda a identificar la región primaria y en consecuencia los costos se elevan.<sup>6</sup> La mayoría de los marcadores son inespecíficos y se incrementan en diferentes neoplasias, así como en enfermedades benignas.<sup>7</sup>

Los principales exámenes de gabinete para el diagnóstico del COPD son telerradiografía de tórax y tomografía abdominopélvica, que permiten identificar una neoplasia primaria en 32 a 44% de los casos.<sup>8</sup> Algunos autores sugieren también una tomografía de tórax para detectar el tumor primario (14%).<sup>9</sup> La tomografía por emisión de positrones (TEP) con fluoro-2-desoxi-glucosa es de utilidad en el COPD, cuando hay metástasis en cabeza y cuello. En estos casos se identificó la neoplasia primaria en 24% para quienes no se estableció diagnóstico, después de un examen completo.<sup>10</sup>

El análisis histopatológico tiene un papel fundamental en el estudio del COPD. Por lo general, la microscopía óptica no permite determinar la región primaria, debido a que la mayo-

ría de los tumores son poco diferenciados. Los estudios de inmunohistoquímica y microscopía electrónica permiten determinar la estirpe histológica y diferenciar mejor entre tumores de origen epitelial, hematopoyético, mesenquimatoso o neuroectodérmico.<sup>11-14</sup> No se recomienda en forma sistemática el estudio citogenético, pero es útil en ciertas neoplasias como el tumor de células germinales extragonadales, en el que se establece el diagnóstico con la identificación por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) del isocromosoma 12 (brazo corto).<sup>15</sup>

Diferentes investigadores agruparon el estudio diagnóstico y el tratamiento en función de la localización de la enfermedad metastásica, con el fin de obtener un pronóstico definido y administrar un tratamiento dirigido.<sup>4,16,17</sup> En estudios de costo-beneficio se demostró que esta agrupación dirigida permite una valoración diagnóstica limitada para identificar neoplasias con potencial de respuesta al tratamiento, lo que origina un aumento de la supervivencia del 10 al 15%.<sup>18,19</sup>

Los cuadros clínicos de COPD con mejor pronóstico y mayor respuesta al tratamiento son:

a) Mujeres con carcinomatosis peritoneal, sin signos de tumor ovárico. Esta entidad es conocida como carcinoma seroso extraovárico multifocal o carcinoma seroso papilar peritoneal, donde tanto el tratamiento como el pronóstico son similares al de mujeres con cáncer ovárico estadio IIIc.<sup>1,20,21</sup>

b) Mujeres con metástasis a ganglios axilares sin tumor mamario. En estos casos, aun sin expresión de receptores hormonales, el tratamiento debe ser como el de cáncer de mama estadio II.<sup>22-25</sup>

c) Varones con metástasis óseas e incremento en los niveles de antígeno prostático específico (APE). El bloqueo hormonal ofrece respuesta y pronóstico similares a los de pacientes con cáncer de próstata.<sup>26</sup>

d) Tumores neuroendocrinos poco diferenciados. El tratamiento, basado en cisplatino, ofrece tasas de respuesta del 50% y 30%; además de lograr supervivencias prolongadas libres de enfermedad.<sup>5,27,28</sup>

e) Metástasis ganglionares cervicales y supraclaviculares. Cuando se descarta histológicamente linfoma, el tratamiento debe ser como el de tumores primarios de cabeza y cuello.<sup>29,30</sup>

f) Carcinoma anaplásico de la línea media, también llamado síndrome de células germinales extragonadal. La respuesta global al tratamiento es del 80% en la mayoría de pacientes e incluye 50% de respuesta completa con supervivencia prolongada.

g) Adenopatía inguinal o retroperitoneal. El diagnóstico inicial a investigar es un tumor de células germinales, con base en los niveles de marcadores tumorales, aunque se debe descartar la posibilidad de linfoma, si la histología es poco diferenciada.<sup>31,32</sup>

Diversos investigadores han estudiado el COPD para identificar factores independientes con impacto pronóstico, entre los que destacan características clínicas e histológicas. Sin

embargo, sólo escasos estudios incluyen técnicas modernas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica que han demostrado mayor eficacia diagnóstica, además de identificar subgrupos de pacientes con respuesta y pronóstico de vida altos.

Se realizó un análisis clínico detallado de pacientes con diagnóstico de COPD, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) en un periodo 13 años, con el fin de examinar las variables clínicas, histopatológicas, de laboratorio y de gabinete, con valor pronóstico, que se influyeran en el tratamiento. El presente estudio también tiene la finalidad de analizar la evolución y pronóstico de estos pacientes, así como la extensión de la valoración diagnóstica, en comparación con lo publicado y recomendado por otros autores.

### Pacientes y método

**Pacientes.** Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de 106 casos de COPD atendidos en el INCMNSZ. De éstos, se excluyó a quienes se les identificó región primaria de tumor durante el diagnóstico y seguimiento, así como aquellos que no tuvieron diagnóstico histológico de cáncer. Se analizaron las características clínicas, anatomopatológicas y de tratamiento, así como el impacto de las histopatologías en la evolución y supervivencia. Se calculó la supervivencia global de la fecha del diagnóstico histológico a la del fallecimiento o del periodo de análisis. Algunas personas abandonaron el seguimiento y no pudieron ser localizadas vía telefónica. Se les consideró como perdidos a partir de la fecha de su última consulta.

**Valoración clínica.** Todos los pacientes estudiados cumplieron con una valoración básica<sup>33</sup> que consistió en historia clínica, exploración física que incluyó examen de mama y pélvico en mujeres, testicular y prostático en varones y estudios de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y sangre oculta en heces). Todos los pacientes contaron con telerradiografía de tórax, tomografía de abdomen y pelvis, así como mamografía en mujeres. Se realizaron estudios diagnósticos adicionales cuando los datos de la valoración clínica y examen físico fueron incompletos. Estas investigaciones selectivas incluyeron tomografía de tórax y cráneo, radiográficos simples y contrastados de tubo digestivo y del tracto genitourinario, endoscópicos del tubo digestivo y gammagráficos de hígado, bazo y vías biliares, así como de pulmón y hueso. Cuando se determinaron los niveles de marcadores tumorales, como alfafetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno prostático específico (APE), Ca 125 y fosfatasa ácida prostática (PAP), se documentaron para un estudio posterior.

En todos los casos se establecieron diagnósticos histopatológicos, tipo histológico y grado de diferenciación del tumor (grados de 1 a 4), según el *American Joint Committee*

*on Cancer* (AJCC).<sup>34</sup> En cada paciente se determinaron las regiones y número de órganos afectados, esto se realizó según la valoración clínica, así como los estudios de laboratorio y de gabinete. Un órgano se consideró lesionado independientemente del número de metástasis. Se consideró enfermedad medible cuando los tumores registraron valores en dos diámetros perpendiculares y el tamaño mínimo bidimensional fue de por lo menos 1.5 cm de diámetro. Se consideraron como enfermedad aquellas regiones con actividad tumoral susceptibles de seguimiento, pero no de medición en dos diámetros perpendiculares, y lesiones medibles menores de 1.5 cm de diámetro. El estado clínico general se clasificó según la escala de Karnofsky.

### Tratamiento

El diagnóstico y tratamiento del COPD ha evolucionado a través de los años; por tanto, no existió un análisis terapéutico uniforme durante el periodo de estudio. Las recomendaciones de tratamiento se basaron en el estándar aceptado al momento del diagnóstico, según las condiciones clínicas y resultados de la histopatología. Se analizaron los diferentes tratamientos utilizados.

**Cirugía.** En todos los casos se obtuvieron muestras de tejido, algunas mediante varias intervenciones quirúrgicas, dependiendo de la región afectada. En los casos de adenopatía periférica se realizó biopsia excisional; en tejidos blandos, biopsia incisional o excisional; en la cavidad torácica, biopsia percutánea, por toracoscopia o biopsia a cielo abierto; en la cavidad abdominal, biopsia percutánea, laparoscópica o por laparotomía exploradora. A los pacientes con indicación de urgencia quirúrgica se les realizó laparotomía exploradora, la extensión de la intervención fue acorde con los datos transoperatorios. Cuando la cirugía se practicó para control del dolor, síntomas obstructivos, compresión o hemorragia, se indicó cirugía diagnóstica o paliativa.

**Quimioterapia.** La intención de la quimioterapia fue generalmente paliativa, ya que se administró a pacientes no operados con laparotomía exploradora o con procedimiento quirúrgico paliativo.

**Análisis estadístico.** En la supervivencia se examinó la influencia de cada una de las variables clinicopatológicas y de tratamiento. Se analizó género, edad, Karnofsky, regiones de enfermedad, número de metástasis y órganos lesionados, tipo histológico y grado de diferenciación. Las variables de tratamiento fueron cirugía, esquema de quimioterapia, respuesta al tratamiento y toxicidad.

Se emplearon frecuencias relativas, así como la mediana y rango, para la descripción inicial de los datos. El análisis de supervivencia se realizó con la intervención de Kaplan-Meier, la comparación entre subgrupos con la prueba de log-rank. El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows versión 10.0 (SPSS Inc. 1989-1999).

## Resultados

Al ingreso de los 106 pacientes con diagnóstico de COPD, en 26 (24.5%) se identificaron una sola región primaria, en 4 (3.8%) se descartaron enfermedad neoplásica y 76 cumplieron con todos los criterios propuestos en el estudio.

**Características demográficas.** La distribución por géneros mostró discreto predominio de mujeres, 44 casos (58%) versus 32 varones (42%). La mediana de edad fue de 58 años (rango de 16 a 87 años). No existió diferencia en la distribución por edad, ubicándose la mediana en la sexta década de vida para ambos géneros.

**Características clínicas.** Las manifestaciones clínicas se muestran en el cuadro 1 y se resumen los principales síntomas y signos al diagnóstico. Los síntomas más frecuentes fueron malestar general, pérdida de peso y dolor abdominal. Los signos usuales fueron adenomegalias, ascitis y hepatomegalia. En la mayoría de pacientes el estado clínico general (Karnofsky) fue menor al 70% (59%) y sólo 20% fue  $\geq 90\%$  al diagnóstico.

Las regiones de metástasis se documentaron con la valoración clínica, exploración física, estudios radiológicos y datos quirúrgicos. Los ganglios linfáticos fueron la región más afectada, seguido de hígado, peritoneo, pulmón y hueso (cuadro 2). Los ganglios linfáticos se clasificaron según la región anatómica. De 70 pacientes con afección ganglionar, en 16 (22.8%) fueron retroperitoneal; en 14 (20%), supraclavicular; en 8 (11.4%), mediastinal; en 6 (8.5%), axilar y sólo 2 (2.8%) fueron inguinal. La mayoría presentó metástasis a una sola región anatómica (47%); 30% a 2; 16%, 3; 4%, 4 y 3% a

**Cuadro 1.** Principales signos y síntomas

Manifestación	Pacientes Num. (%)
<b>Síntomas</b>	
Malestar general	45 (59.2)
Pérdida de peso	39 (51.3)
Distensión abdominal	10 (13.5)
Constipación	8 (10.2)
Hiporexia	7 (9.2)
Fiebre	7 (9.2)
Disnea	7 (9.2)
Tos	6 (7.8)
<b>Signos</b>	
Adenomegalias	23 (30.2)
Ascitis	15 (19.7)
Hepatomegalia	14 (18.4)
Ictericia	8 (10.5)
Derrame pleural	5 (6.5)
Esplenomegalia	2 (2.6)
Abdomen agudo	2 (2.6)
Hipoventilación/estertores	2 (2.6)

**Cuadro 2.** Regiones de metástasis

Región	Pacientes Número (%)
Ganglios linfáticos	70 (92.1)
Hígado	41 (53.9)
Peritoneo	19 (25.0)
Pulmón/pleura	16 (21.0)
Hueso	14 (18.4)
Cerebro	4 (5.2)
Piel	3 (3.9)
Intestino delgado	2 (2.6)
Ovario	1 (1.3)

**Cuadro 3.** Diagnósticos histopatológicos

Diagnóstico histológico	Pacientes Número (%)
Adenocarcinoma	48 (63.2)
Carcinoma	16 (21)
Ca epidermoide	6 (7.9)
Ca neuroendocrino	4 (5.3)
Otros	2 (2.6)
Total	76 (100)

5 regiones. El promedio de regiones afectadas por paciente fue de 1.6.

**Estudios de gabinete.** En promedio se realizaron 5.4 estudios por paciente, pero no se logró identificar la región primaria. Se realizó telerradiografía de tórax a todos los pacientes, en 13 se documentaron metástasis pulmonar y en 11 derrame pleural. En todos los casos la tomografía de tórax confirmó metástasis y no se identificaron lesiones nuevas. En 63 pacientes (82%) se realizó tomografía abdominopélvica, las alteraciones más frecuentes fueron metástasis hepáticas (54%), adenopatía retroperitoneal (19%), ascitis (19%) y carcinomatosis peritoneal (16%). A 42 pacientes (55%) se les practicó ultrasonido abdominal. Se realizó tomografía para corroborar los datos, pero este estudio se consideró sin utilidad diagnóstica. Los estudios radiológicos baritados se emplearon más durante 1995 a 2000 (3 casos). Antes de 1995 se realizaron 30 series gastroduodenales, 10 tránsitos intestinales y 28 estudios de colon por enema, en ningún caso esto ayudó a localizar la región primaria. A la mayoría se le realizó estudios endoscópicos (80%), se practicaron 49 panendoscopias, 7 colonoscopias y 5 colangiografías retrógradas endoscópicas, sin localizar región primaria. Se realizaron 37 estudios gammagráficos, la mayoría óseos, que identificaron metástasis.

**Patología.** En el cuadro 3 se describen los diagnósticos histopatológicos de los 76 pacientes. El diagnóstico común fue adenocarcinoma, seguido de carcinomas no especificado,

**Cuadro 4.** Supervivencia según el tipo histológico

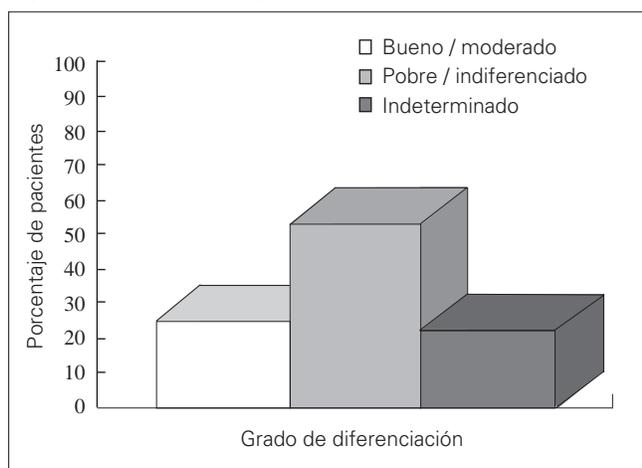
Supervivencia	Carcinoma neuro-endocrino Pacientes (%)	Carcinoma no especificado Pacientes (%)	Carcinoma epidermoide Pacientes (%)	Adenocarcinoma Pacientes (%)
≤ 3 meses	0	6 (37.5)	2 (33)	30 (62.5)
> 3 meses	4 (100)	10 (62.5)	4 (66)	18 (37.5)

epidermoide y neuroendocrino. Se identificó un sólo caso de melanoma y otro de tumor del neuroectodermo primitivo. En cuanto al grado de diferenciación, la mayoría fue poco diferenciado e indiferenciado (figura 1).

**Exámenes de laboratorio.** De los estudios generales practicados a los 76 pacientes, los datos relevantes fueron leucopenia (< 3.5/μL) en 2 (ambos con mielotisis); leucocitosis (> 12,000/μL) en 15 (19.7%); anemia en 36 (47%). De éstos, casi la mitad (16 pacientes) registró cifras menores a 10.0 g/dL; en 16 (21%) hubo insuficiencia renal al diagnóstico (creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dL) y 44% alteración de la función hepática, principalmente elevación de fosfatasa alcalina (> 153 mg/dL). A 55 pacientes se les realizó determinación de deshidrogenasa láctica, en 25 fue elevada (45%).

Se precisaron marcadores tumorales en 54 pacientes (71%), los más frecuentes fueron antígeno carcinoembrionario (ACE) en 47; alfa-feto-proteína (AFP), 45; APE, 7 y Ca 125 en un solo caso. En 24 pacientes fueron elevados el ACE, con niveles mayores a 100 ng/ml en 9; de éstos, hubo participación hepática y diagnóstico histológico de adenocarcinoma poco diferenciado en 4 casos. La AFP fue elevada en 20 pacientes, 16 de ellos (80%) registraron afección metastásica hepática. El Ca 125 fue alto en dos mujeres con carcinomatosis peritoneal. En todos, el APE se ubicó en niveles normales. Cuando los niveles de marcadores tumorales se encontraron

**Figura 1.** Distribución del grado de diferenciación



elevados, no se demostró una neoplasia primaria, por lo que no existió utilidad clínica diagnóstica.

**Tratamiento.** No se realizaron intervenciones quirúrgicas curativas. Se practicaron 25 biopsias, 14 linfadenectomías o biopsias ganglionares y 4 cirugías paliativas por obstrucción tumoral del tracto gastrointestinal. Se realizó radioterapia con intento curativo en 4 pacientes, todos con enfermedad ganglionar cervical, en 3 de ellos se combinó con la quimioterapia. Se administró radioterapia paliativa por dolor a 14 pacientes y por síntomas obstructivos a dos; 34 recibieron quimioterapia. Se obtuvo respuesta completa en 3 (8.8%, 2 con carcinoma epidermoide en ganglios cervicales y uno con metástasis hepática múltiple por carcinoma poco diferenciado) y parcial en 6 (17.6%). La tasa de respuestas objetivas fue del 26.5%. En el grupo con remisión completa, la supervivencia libre de enfermedad fue de 50.4 meses y en pacientes con respuesta parcial de 23.6 meses.

**Supervivencia.** La media de supervivencia fue de 2.9 meses, promedio  $9.3 \pm DE 14.2$  meses (rango de 0.5 a 71.6 meses). Las causas de fallecimiento fueron por sucesos relacionados con el cáncer (89%). Los pacientes con Karnofsky < 70% tuvieron un promedio de supervivencia 2.2 meses (IC 95% 1.33-3.14), en comparación con aquellos con mejor estado general (Karnofsky ≥ 70%) con 36.2 meses (IC 95% 32.16-57.72). El carcinoma neuroendocrino (n= 4) fue el diagnóstico histológico de mayor probabilidad de vida con una mediana de supervivencia de 14.6 meses, seguido del carcinoma epidermoide (n= 6) con 13.4 meses; carcinoma no especificado (n= 16) con 9.3 meses y por último el adenocarcinoma (n= 48) con mediana de supervivencia de 2.4 meses. El cuadro 4 muestra la supervivencia según el diagnóstico histológico y la proporción de pacientes con supervivencia mayor o menor a tres meses.

La división de pacientes, según la localización e histología, identificó al adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio cervical y a mujeres con carcinomatosis peritoneal como los grupos de mayor sobrevivencia. El promedio de supervivencia fue de 30.7 (IC 95%, 9.5-52.8) y 20.7 meses (IC 95%, 2.2-39.1), respectivamente.

### Discusión

El COPD es un síndrome clínico, caracterizado por un grupo heterogéneo de neoplasias, que ejemplifica lo difícil del análisis diagnóstico en tumores ocultos y evidencia la incapacidad de los métodos diagnósticos actuales para identificar algunos tumores primarios y distinguirlos de los tejidos sanos.

En el mundo, el COPD de todas las neoplasias malignas corresponde del 5 al 10%. En México la proporción es similar, aunque en los registros oficiales no se contempla como una entidad independiente.<sup>35</sup> Asimismo, no se han estudiado las características demográficas, el análisis diagnóstico y la

historia natural de la enfermedad. A los pacientes que al inicio fueron catalogados con COPD se logró establecer diagnóstico y excluir malignidad en 30 de los 106 casos.

Como lo describen otros autores,<sup>4</sup> en nuestra población se encontró una mayor proporción de mujeres, sin que esto se viera reflejado en un mejor pronóstico. La mayoría de los pacientes (90.7%) fueron mayores de 40 años y una cuarta parte con más de 75 años. Esta proporción de edad avanzada explica quizá la baja indicación de tratamiento sistémico y también la baja supervivencia.

En nuestra serie, las áreas de afección metastásica son en general acordes con otras publicaciones,<sup>19,20,36</sup> siendo los ganglios linfáticos la región de afección predominante; sin embargo, en nuestro grupo destaca la lesión hepática en más de la mitad de los pacientes. En comparación con otras series, esta frecuencia elevada parece deberse a que nuestro instituto es un centro de referencia para problemas gastrointestinales. Cabe mencionar que no se incluyeron pacientes con tumores germinales. La explicación es que los estudios diagnósticos e histopatológicos se establecieron con base al diagnóstico y los pacientes recibieron el tratamiento según estudios previos.

Con relación a los datos histopatológicos, nuestros resultados son acordes con los informes previos, donde el adenocarcinoma es el tipo histológico más común, predominando tumores de escasa diferenciación. En los últimos años se han desarrollado técnicas de inmunohistoquímica para identificar marcadores moleculares que no sólo han servido para el diagnóstico, sino para predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento.<sup>37,38</sup> El estudio no incluyó el análisis de la expresión de estas moléculas y su papel pronóstico y predictivo, el cual será objeto de otra investigación.

Sobre los estudios de laboratorio, las alteraciones estuvieron relacionadas según las regiones afectadas con anormalidad frecuente en las pruebas hepáticas. Como se describió previamente,<sup>6,7</sup> los marcadores tumorales no tuvieron utilidad, desde el punto de vista diagnóstico. La AFP se incrementó con relación a la lesión hepática, el ACE en adenocarcinomas y el Ca 125 en carcinomatosis peritoneal. Si bien se ha informado que los marcadores tumorales ayudan a identificar a la neoplasia primaria, sobre todo en tumores germinales, en nuestra serie esto no tuvo utilidad diagnóstica. Sin embargo, se solicitaron marcadores tumorales según la presentación clínica; por ello, su indicación fue esencialmente como valor basal para determinar respuesta al tratamiento.<sup>39,40</sup>

En nuestra serie se solicitaron en promedio 5.4 estudios de gabinete por paciente que es mayor al 2.3 informado por Abbruzzese,<sup>19</sup> lo que refleja la poca experiencia en el análisis diagnóstico en un centro de alta especialidad, pero no exclusivo de oncología. La mayor disponibilidad, menor costo e

invasión se obtienen con mejores equipos y técnicas de estudios radiológicos, esto se reflejó en el descenso del número de estudios baritados a partir de 1995.

Los informes en la literatura sobre la correlación entre el diagnóstico histológico y el pronóstico, señalan al carcinoma neuroendocrino como de mayor sobrevida, seguido por los carcinomas no especificado, epidermoide y adenocarcinoma,<sup>19</sup> esta descripción concuerda con nuestros datos (cuadro 4). Otras variables (edad, género, número de regiones afectadas y tratamiento) se han descrito como factores pronósticos en otros estudios,<sup>4,28</sup> quizá el limitado número de pacientes en nuestra serie impidió identificarlos.

Debido a que la supervivencia de los pacientes con COPD es baja, la mayor parte de la investigación se centró en buscar subgrupos de pacientes con mejor pronóstico. Sin embargo, ha sido difícil obtener conclusiones inequívocas debido al proceso de selección, así como a la heterogeneidad de presentación, estudios diagnósticos, histopatología y tratamiento.

En nuestra serie los pacientes con una mayor sobrevida fueron agrupados por adenocarcinoma y carcinoma epidermoide en ganglio cervical y carcinomatosis peritoneal. En este estudio la supervivencia fue mejor que la del resto de la población. Los resultados concuerdan con la literatura<sup>19,41,43</sup> y favorecen la tendencia actual de clasificar por grupos pronósticos a los pacientes con COPD.

Los resultados de tratamiento son similares a los informados en la mayoría de las series con una baja proporción de pacientes que son sometidos a quimioterapia y, de éstos, con tasas de respuesta reducidas. Sin embargo, según los resultados de supervivencia libre de enfermedad, de 50.4 y 23.6 meses en pacientes con respuestas completas y parciales, indican que la quimioterapia fue correcta y se identificó un grupo que se benefició del tratamiento oncológico sistémico. Con base en nuestros resultados y de otras publicaciones, se sugiere dar tratamiento con quimioterapia a pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma neuroendocrino, tumores mal diferenciados y en estado general sano.

#### Bibliografía

1. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am* 1996;80:153-71.
2. Bitran JD, Ultmann JE. Malignancies of undetermined primary origin. *Dis Mon* 1992;38:213-60.
3. Greco FA, Burris HA 3rd, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2000;89:2655-60.
4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272-80.
5. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993;329:257-63.
6. Ruddon RW, Norton SE. Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. *Semin Oncol* 1993;20:251-60.
7. Pamies RJ, Crawford DR. Tumor markers. An update. *Med Clin North Am* 1996;80:185-99.
8. Karsell PR, Sheedy PF 2nd, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982 Jul 16;248(3):340-3.
9. McMillan JH, Levine E, Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study. *Radiology* 1982 Apr;143(1):143-6.

10. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, *et al.* Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998 Mar 15;82(6):1160-6.
11. Azar HA, Espinoza CG, Richman AV, *et al.* «Undifferentiated» large cell malignancies: an ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1982;13:323-33.
12. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:563-74.
13. Matthews P, Ellis IO. Use of immunocytochemistry in the diagnosis of metastatic carcinoma. *Ann Med* 1996;28:297-300.
14. Hammar S, Bockus D, Remington F. Metastatic tumors of unknown origin: an ultrastructural analysis of 265 cases. *Ultrastruct Pathol* 1987;11:209-50.
15. Ilson DH, Motzer RJ, Rodriguez E, *et al.* Genetic analysis in the diagnosis of neoplasms of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20:229-37.
16. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):353-6.
17. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986;57:120-4.
18. Schapira DV, Jarrett AR. The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med* 1995;155:2050-4.
19. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, *et al.* Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995;13:2094-103.
20. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, *et al.* Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site-natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med* 1987;62:143-61.
21. Muggia FM, Baranda J. Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20:268-72.
22. Patel J, Nemoto T, Rosner D, *et al.* Axillary lymph node metastasis from an occult breast cancer. *Cancer* 1981;47:2923-7.
23. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, *et al.* Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg* 1990;125:210-4.
24. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, *et al.* Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. *Cancer* 1987;59:1170-2.
25. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, *et al.* Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990;66:1461-7.
26. Gamble AR, Bell JA, Ronan JE, *et al.* Use of tumour marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer. *BMJ* 1993;306(6873):295-8.
27. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:547-53.
28. Van Der Gaast A, Verwey J, Prins E, *et al.* Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. *Cancer* 1990;65:422-4.
29. Fitzpatrick PJ, Kotalik JF. Cervical metastases from an unknown primary tumor. *Radiology* 1974;110:659-63.
30. Bataini JP, Rodriguez J, Jaulerry C, *et al.* Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987;97:1080-4.
31. Zaren HA, Copeland EM 3rd. Inguinal node metastases. *Cancer* 1978;41:919-23.
32. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer* 1987;59:572-7.
33. Abbruzzese JL. An effective strategy for the evaluation of unknown primary tumors. *Cancer Bull* 1989;41:157-61.
34. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. American Joint Committee on Cancer. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia PA: J.B. Lippincott Co. 1992. p. 63-7.
35. Registro histopatológicos de las neoplasias malignas. Secretaría de Salud. México, 2001.
36. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, *et al.* Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988;148:2035-9.
37. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:147-59.
38. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori* 2003;89:517-9.
39. Bendardaf R, Lamlum H, Pyrhonen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2004;24:2519-30.
40. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, *et al.* Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38.
41. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, *et al.* Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989;111:213-7.
42. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, *et al.* Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64:110-5.
43. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer* 1973;31:854-9.

---

# Gaceta Mexicana de Oncología

---

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Las instrucciones para someter su manuscrito pueden ser vistas en la página web: [www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

La Gaceta Mexicana de Oncología publica trabajos originales, artículos de revisión, notas clínicas, cartas al director y otros artículos especiales que describan nuevos hallazgos de particular significado referentes a todos los aspectos de la Oncología. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N Engl J Med* 1997;336:309-15.), también disponibles en: <http://www.icmje.org> y se ajustan a las siguientes normas:

### Remisión de trabajos

• Enviar el manuscrito de acuerdo a las instrucciones, con tres copias en un sobre a: Gaceta Mexicana de Oncología. Tuxpan # 59 PH, Col. Roma Sur, C.P. 06760, México, DF, y de ser posible también por correo electrónico: [smeo@infosel.net.mx](mailto:smeo@infosel.net.mx) incluyendo

- Carta de presentación.
- Listado de comprobaciones formales del trabajo.
- Formulario anexo de declaración de autoría y cesión de derechos.
- Disquete informático con el texto, especificando nombre del archivo y programa utilizado.

### Carta de presentación

En ella el autor explicará, en 3-4 líneas, cuál es la aportación original del trabajo que presenta.

### Tipos de artículos

- *Originales*. Podrán referirse a trabajos de investigación básica o clínica o cualquier otra contribución original en algunos de los aspectos de la Oncología. La extensión aproximada será de 15 páginas de texto y un máximo de 10 figuras, tablas, fotografías o gráficos (uno por página). Se recomienda que el número de autores firmantes no supere los seis. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.
- *Trabajos de Formación Continuada-Revisiones*. Se refiere a puestas al día de temas concretos de la especialidad o bien a revisiones de tema a propósito de una casuística. La extensión será aproximadamente de 10 páginas con cinco figuras, tablas, fotografías o gráficos. El número de firmantes no será superior a seis. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, casuística, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.
- *Notas clínicas*. Referidas a la descripción de casos clínicos infrecuentes cuya presentación aporte datos al conocimiento del tema. La extensión aproximada será de cinco páginas y no más de tres figuras o tablas. El número de autores firmantes

no superará los cinco. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, casuística, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.

• *Cartas al director*. Se referirán a artículos publicados recientemente en la revista y sobre los que se harán comentarios, objeciones o aportaciones personales. La extensión será de dos páginas, admitiéndose una tabla o figura. El número de firmantes no será más de dos y la bibliografía que en ella se aporte será la mínima indispensable, nunca superior a cinco citas.

• *Crítica de libros*. La revista publicará la crítica de los libros de Oncología que lleguen a su poder.

• *Noticias*. Se podrán remitir todas aquellas informaciones, anuncios, comentarios, etc., que puedan ser de interés para los miembros de la sociedad.

### Manuscrito

- El autor debe enviar tres juegos completos del manuscrito, mecanografiados a doble espacio en todas sus secciones (incluidas citas bibliográficas, tablas y pies de figura). Se emplearán páginas DIN-A4 dejando márgenes laterales, superior e inferior de 2.5 centímetros.
- Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- Abreviaciones: éstas deben ser evitadas, exceptuando las unidades de medida. Evite el uso de abreviaciones en el título y en el resumen. El nombre completo al que sustituye la abreviación debe proceder el empleo de ésta, a menos que sea una unidad de medida estándar. Las unidades de medida se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional (Unidades SI). Las unidades químicas, físicas, biológicas y clínicas deberán ser siempre definidas estrictamente.

### Página del título

- Figurará el título conciso, pero informativo, un título abreviado (máximo 40 caracteres), los nombres y apellidos de los autores, nombre de (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a las que el trabajo debe ser atribuido y el reconocimiento de cualquier beca o apoyo financiero.
- Incluir el nombre completo, número de teléfono (fax y e-mail) y la dirección postal completa del autor responsable de la correspondencia y el material. Estos datos deben figurar en el cuadrante inferior derecho de esta primera página.

### Resumen y palabras clave

- Deberán aparecer en la segunda página. Se recomienda que el resumen de los artículos originales sea estructurado, es decir, que contenga los siguientes encabezados e información: Objetivo, Métodos, Resultados y conclusiones con no más de 200 palabras.

- En la misma hoja debe aparecer una relación con las palabras clave. Las palabras clave (de tres a diez en total) complementan el título y ayudan a identificar el trabajo en las bases de datos. Se deben emplear términos obtenidos de la lista de encabezados de materias médicas (MeSH) del Index Medicus de la NLM de Estados Unidos. Disponible en : <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>

#### Abstract y key words

- Es una traducción correcta del resumen al inglés. Se escribirá en una hoja aparte, donde también figure el título del trabajo y las key words, ambos igualmente en inglés.

#### Introducción

- Debe mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumir el fundamento del mismo sin revisar extensivamente el tema. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

#### Sujetos y métodos

- Debe describir la selección de los sujetos estudiados detallando los métodos, aparatos y procedimientos con suficiente detalle como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores. Alguna información detallada de gran interés puede incluirse como anexo.
- Las normas éticas seguidas por los investigadores tanto en estudios en humanos como en animales se describirán brevemente. Los estudios en humanos deben contar con la aprobación expresa del comité local de ética y de ensayos clínicos, y así debe figurar en el manuscrito.
- Exponer los métodos estadísticos empleados. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; caso contrario se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio.

#### Resultados

- Los resultados deben ser concisos y claros, e incluirán el mínimo necesario de tablas y figuras. Se presentarán de modo que no exista duplicación y repetición de datos en el texto y en las figuras y tablas.

#### Discusión

- Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del trabajo y sus conclusiones. No debe repetirse con detalles los resultados del apartado anterior. Debe señalarse las implicaciones de los resultados y sus limitaciones, relacionándolas con otros estudios importantes. El contenido de esta sección ha de basarse en los resultados del trabajo y deben evitarse conclusiones que no estén totalmente apoyadas por los mismos. Se comentarán los datos propios con relación a otros trabajos previos, así como las diferencias entre los resultados propios y los de otros autores. La hipótesis y las frases especulativas deben ser claramente identificadas.

#### Agradecimientos

- Podrán reconocerse: a) contribuciones que necesitan agradecimiento pero no autoría; b) agradecimiento por ayuda técnica; c) agradecimiento de apoyo material o financiero,

especificando la naturaleza de dicho apoyo, y d) relaciones financieras que pueden causar conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Las citas bibliográficas se identificarán en el texto con la correspondiente numeración correlativa mediante números arábigos, en superíndice.
- Se escribirán a doble espacio y se numerarán consecutivamente en el orden de aparición en el texto.
- Las comunicaciones personales y los datos no publicados no deben aparecer en la bibliografía (se pueden citar entre paréntesis en el texto).
- Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las que utiliza el Index Medicus de la National Library of Medicine. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>

#### Ejemplo de citas correctas

##### Revistas:

1. Artículo normal (citar los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, citar los seis primeros y añadir "et al") : Cañas R, Kilbourne E. Oil ingestion and the Toxic-Oil syndrome: results of a survey of residents of the Orcasur neighbourhood in Madrid, Spain. *Int J Epidemiol* 1987;1:3-6
2. Suplemento de revista: Mastri Ar, Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980;92(suppl 2):316-8
3. Fascículo sin volumen: Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr Am Assoc Ment Defici* 1978;(3):353-84.

##### Libros y otras monografías:

4. Autor (es): McDowell Y, Newell C. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press, 1987.
5. Capítulo de un libro: Abramson JH. Cross-sectional studies. En: Holland WW, Detels R, Knox G, Directors. *Oxford textbook of public health, volumen 3: Investigative methods in public health*. Oxford: Oxford University Press, 1985;89-100.
6. Tesis doctorales o conferencias publicadas: Youssef NM. School adjustment of children with congenital Heart disease [tesis doctoral]. Pittsburgh: Universidad de Pittsburgh, 1988.

##### Otros artículos:

7. Artículos de periódico: Yoloi J. Frontela no logró reproducir el síndrome tóxico en monos. *El Universal*, 17 Feb. 1988,23(col 1-4).
8. Material legal: Toxic Substances Control Act: *Audiencia S. 776 ante el Subcomité sobre el medio ambiente del Comité sobre Comercio del Senado*, 94 cong 1. a Sesión, 343(1975).
9. Archivo de computadora: Renal system [programa informático]. Versión MS-DOS. Edwardsville, KS: Medisim; 1988.

##### Material no publicado:

10. En prensa: Lillywhite HB, Donald JA, Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. [en prensa]. *Science*.
11. Citas extraídas de internet:

Cross P, Towe K K. A guide to citing Internet source [online]. Disponible en: [http://www.bournemouth.ac.uk/service/depts/lis/LIS\\_Pub/harvards](http://www.bournemouth.ac.uk/service/depts/lis/LIS_Pub/harvards).

### Tablas

- Irán numeradas de manera correlativa. Escritas a doble espacio, en hojas separadas, se identifican con un número arábigo y un título en la parte superior. Deben contener las pertinentes notas explicativas al pie.

### Figuras, fotografías, gráficas, dibujos y otras ilustraciones

- Deberán ser seleccionadas cuidadosamente, de modo que contribuyan a la mayor comprensión del texto. El tamaño será de 10 x12 y 10 x18 cm, con la calidad necesaria para su reproducción y en número adecuado según las normas de la introducción.
- Si se presentan microfotografías deberán incluirse el método de tinción y los aumentos empleados.
- Las fotografías en tamaño postal irán numeradas al dorso mediante etiqueta adhesiva con el nombre del primer autor y título del trabajo e indicaciones de la parte superior de la misma mediante una flecha.
- Las fotografías digitales vendrán en formato jpg/jpeg en disco o CD y por correo electrónico junto al trabajo en cuestión.
- Si desea la publicación en color de alguna de las fotografías, los gastos correrán a cargo del autor, previa solicitud de presupuesto al editor.
- Las figuras no repetirán datos y escritos en el texto.
- Los pies de figura se escribirán a doble espacio y las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

### RESPONSABILIDADES ÉTICAS

- Cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conforman a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. Disponible en: [http://www.wma.net/s/policy/17-c\\_s.html](http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html). No se deben utilizar nombres, iniciales o números de hospital, sobre todo en las figuras. Cuando se describen experimentos en animales se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional, o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.
- Permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.
- La revista no acepta material previamente publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas, fotografías o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Conflicto de intereses. La revista espera que los autores declaren cualquier asociación comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo remitido.

- Autoría. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado al artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente será publicada.

La *Gaceta Mexicana de Oncología* declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

### Consentimiento informado

Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido tras la obtención de un consentimiento informado.

### TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

Se incluirá con el manuscrito el anexo a estas normas firmado por todos los autores.

### PROCESO EDITORIAL

Una vez evaluado en primera instancia por el Comité Editorial, todo manuscrito recibido es enviado a evaluadores externos, a los autores se le notificará su aceptación, rechazo o necesidad de cambios dentro de las primeras 6 semanas de haber recibido el manuscrito. La valoración seguirá un protocolo establecido a tal efecto y será anónima.

La *Gaceta Mexicana de Oncología* se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio, en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que de ello se derive un cambio en su contenido.

Los manuscritos que sean aceptados para publicación en la revista quedarán en poder permanente de la *Gaceta Mexicana de Oncología* y no podrán ser reproducidos ni total ni parcialmente sin su permiso.

### INFORMACIÓN ADICIONAL

1. La *Gaceta Mexicana de Oncología* da acuse de recibo de los trabajos remitidos.
2. Corrección de pruebas. Se enviará una prueba de composición del artículo al autor responsable de la correspondencia. La prueba se revisará cuidadosamente y se marcarán los posibles errores, devolviendo las pruebas corregidas a la redacción de la revista en un plazo de 48 horas. El Comité de Redacción se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor en la prueba de impresión.
3. Política editorial. Los juicios y opiniones expresados en los artículos y comunicaciones publicados en la *Gaceta* son del autor(es), y no necesariamente aquéllos del Comité Editorial. Tanto el Comité Editorial como la empresa editora declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Ni el Comité Editorial ni la empresa garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.