

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 5, NÚM. 6, NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2006

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

La certificación en la Oncología, un compromiso moral.

SEGUNDO CONGRESO REGIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA  
Riesgo de neoplasia maligna en las pacientes con diagnóstico de masa anexial.

Sarcomas de húmero: rehabilitación con prótesis de metilmetacrilato.

Tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración del tumor residual posterior a quimioterapia en pacientes con tumores germinales no seminoma.

Manejo hormonal neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama.

Resultados de radioterapia concomitante con 5-fluorouracilo más cisplatino en cáncer del canal anal.

Niveles séricos de Ca 19.9 como predictor de reseccabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de páncreas.

Respuesta a HiperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Problema actual del cáncer en Quintana Roo.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

La certificación en Oncología en México.

Análisis clínico evolutivo a largo plazo (15 años) de diez pacientes con leucemia de células pilosas en una sola institución.

Papel del sistema inmune, moléculas de activación e inhibitorias para el desarrollo del cáncer de mama.

## INFORME DE CASO

Cáncer de vejiga avanzado. Reporte de un caso.

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

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 5, NUMBER 6, NOVEMBER-DECEMBER 2006

### EDITORIAL

<b>The certification in the Oncología, a moral commitment.....</b>	<b>169</b>
<i>R.J. Sandoval</i>	

### SECOND REGIONAL CONGRES OF THE MEXICAN SOCIETY OF ONCOGY

<b>Risk of malignant neoplasm in patients with diagnosis of adnexal mass.....</b>	<b>171</b>
<i>J. L. Abortes Lucero, A. Torres Lobatón, B. E. Vega Reyes, M. Á. Morales Palomares, E. Román Bassaure, G. Quintero Beulo and E. A. Medina Villaseñor.</i>	

<b>Sarcomas of humerus: rehabilitation with methilmethacrilate protheses.....</b>	<b>171</b>
<i>M.E. Cruz Ramos and R.M. García Becerra.</i>	

<b>Positron emission tomography (PET) for the evaluation of residual disease after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors.....</b>	<b>172</b>
<i>P. Cabrera, A. Gómez, E. Gómez, A. Rojas, N. Hernández, J. Aguilar and J.L. Barrera Franco.</i>	

<b>Neoadjuvant hormonal therapies for pacientes with breast cancer.....</b>	<b>172</b>
<i>A. Novoa Vargas, K.C. Font López and D.E. Delgado Amador.</i>	

<b>Results of radiation and concurrent 5-fluorouracil plus cisplatin for anal canal cancer.....</b>	<b>173</b>
<i>G. Calderillo Ruiz, R. Morales Barrera, C. Cano Blanco, J. Zamora Barahona, M. Ruiz Molina, D. Gallardo Rincón and F. Sánchez Rodríguez.</i>	

<b>Serum levels of Ca 19.9 like predictor of potentially resectable disease in pancreatic adenocarcinoma.....</b>	<b>173</b>
<i>J.F. Aragón Sánchez, R. Martínez Macías, F. Rico M, L. Díaz R. R. Barra M and M. De la Garza.</i>	

<b>Responses to hyperCVAD in patients with acute lymphoblastic leukemia.....</b>	<b>174</b>
<i>W. Cabrera, J. Medrano, C. Gómez, E. Terreros, F. Pérez, E. Álvarez, S. Guerrero, E. Gutiérrez, K. Nacho, E. Sánchez, E. Gómez and L. Meillón.</i>	

<b>Actual problem of cancer in Quintana Roo.....</b>	<b>174</b>
<i>R. Ramos Solís.</i>	

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Certification in Oncology in Mexico.....</b>	<b>175</b>
<i>R.J. Sandoval, J.J. Ávila Valdivieso, Á. Durán Díaz, G. García Miranda, A. Sánchez Moguel and J. Mejía Montenegro.</i>	

<b>Clinical analysis follow up to long time (15 years) of 10 patients with hairy- cell leukaemia at a single institution.....</b>	<b>188</b>
<i>J.L. Delgado-Lamas, O.M. Garcés Ruiz, M.R. Flores – Márquez and R. Delgado-Chávez</i>	

<b>Role of immune system, activation and inhibitory molecules for the development of breast cancer.....</b>	<b>193</b>
<i>L.M. Balderas-Peña, G. Morgan-Villela, J.M. Castro-Cervantes, G.A. Hernández-Chávez, I. Mariscal-Ramírez and P. Solano-Murillo</i>	

### CASE REPORT

<b>Advanced Bladder Cancer. One case report.....</b>	<b>201</b>
<i>A.M. Silva, G. Cesarman, I.F. Veja, L. Mijares, A. Cacho</i>	

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 5, NÚMERO 6, NOVIEMBRE-DICIEMBRE, 2006

### EDITORIAL

<b>La certificación en la Oncología, un compromiso moral.....</b>	<b>169</b>
<i>R.J. Sandoval</i>	

### SEGUNDO CONGRESO REGIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA

<b>Riesgo de neoplasia maligna en las pacientes con diagnóstico de masa anexial.....</b>	<b>171</b>
<i>J.L. Aboites Lucero, A. Torres Lobatón, B.E. Vega Reyes, M.Á. Morales Palomares, E. Román Bassaure, G. Quintero Beulo y E.A. Medina Villaseñor.</i>	

<b>Sarcomas de húmero: rehabilitación con prótesis de metilmetacrilato.....</b>	<b>171</b>
<i>M.E. Cruz Ramos y R.M. García Becerra.</i>	

<b>Tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración del tumor residual posterior a quimioterapia en pacientes con tumores germinales no seminoma.....</b>	<b>172</b>
<i>P. Cabrera, A. Gómez, E. Gómez, A. Rojas, N. Hernández, J. Aguilar y J.L. Barrera Franco.</i>	

<b>Manejo hormonal neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama.....</b>	<b>172</b>
<i>A. Novoa Vargas, K.C. Font López y D.E. Delgado Amador.</i>	

<b>Resultados de radioterapia concomitante con 5-fluorouracilo más cisplatino en cáncer del canal anal.....</b>	<b>173</b>
<i>G. Calderillo Ruiz, R. Morales Barrera, C. Cano Blanco, J. Zamora Barahona, M. Ruiz Molina, D. Gallardo Rincón y F. Sánchez Rodríguez.</i>	

<b>Niveles séricos de Ca 19.9 como predictor de reseabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de páncreas.....</b>	<b>173</b>
<i>J.F. Aragón Sánchez, R. Martínez Macías, F. Rico M, L. Díaz R. R. Barra M y M. De la Garza.</i>	

<b>Respuesta a HiperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.....</b>	<b>174</b>
<i>W. Cabrera, J. Medrano, C. Gómez, E. Terreros, F. Pérez, E. Álvarez, S. Guerrero, E. Gutiérrez, K. Nacho, E. Sánchez, E. Gómez y L. Meillón.</i>	

<b>Problema actual del cáncer en Quintana Roo.....</b>	<b>174</b>
<i>R. Ramos Solís.</i>	

### ARTÍCULOS ORIGINALES

<b>La certificación en Oncología en México.....</b>	<b>175</b>
<i>R.J. Sandoval, J.J. Ávila Valdivieso, Á. Durán Díaz, G. García Miranda, A. Sánchez Moguel y J. Mejía Montenegro.</i>	

<b>Análisis clínico evolutivo a largo plazo (15 años) de diez pacientes con leucemia de células pilosas en una sola institución.....</b>	<b>188</b>
<i>J.L. Delgado-Lamas, O.M. Garcés Ruiz, M.R. Flores – Márquez y R. Delgado-Chávez</i>	

<b>Papel del sistema inmune, moléculas de activación e inhibitorias para el desarrollo del cáncer de mama.....</b>	<b>193</b>
<i>L.M. Balderas-Peña, G. Morgan-Villela, J.M. Castro-Cervantes, G.A. Hernández-Chávez, I. Mariscal-Ramírez y P. Solano-Murillo</i>	

### INFORME DE CASO

<b>Cáncer de vejiga avanzado. Reporte de un caso.....</b>	<b>201</b>
<i>A.M. Silva, G. Cesarman, I.F. Veja, L. Mijares, A. Cacho y M. Pérez</i>	



### MESA DIRECTIVA 2006-2007

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL  
Presidente

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS  
Vicepresidente

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN  
Secretaría

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

MARICELA MELCHOR MELCHOR  
Asistente editorial



ELSEVIER

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:  
Mary Carmen Aguilar

Ejecutivo de ventas:  
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:  
Martha García Lomelí

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Noviembre - Diciembre, Vol. 5 Núm. 6

### EDITORA EN JEFE:

**Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez**  
Jefe 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 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. EDGAR ROMÁN BASSAURE**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD  
**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**  
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 J. OCHOA CARRILLO**  
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología  
**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**  
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

### COMITÉ EDITORIAL

**DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR**  
Psico-oncología

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**  
Sarcomas y partes blandas y óseas

**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. 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

**DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ**  
Colposcopia

**DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ**  
Oncología pediátrica

**DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO**  
Tumores mamarios

**DR. GILBERTO MORGAN VILLELA**  
Oncología médica

**DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**  
Linfomas

**DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN**  
Tumores ginecológicos

**DR. SERGIO TORRES VARGAS**  
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES**  
Cuidados Paliativos

**DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA**  
Tumores urológicos

### 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.

# La certificación en Oncología: un compromiso moral

## *Certification in Oncology, Moral Commitment*

Dr. Ramiro Jesús Sandoval

*Director de la FES-Iztacala UNAM; Asesor del Consejo Mexicano de Oncología*

***Hombre de buena ley***

*Ya nadie actúa correctamente,  
nadie cumple las obligaciones, nadie es agradecido.*

*Todos dan el peor pago al mejor trabajo.*

*Naciones enteras son propensas a maltratar:*

*se teme la traición de unos, la inconstancia de otros y el engaño de otros.*

*Esta falta de agradecimiento no hay que imitarla: es una invitación a la cautela.*

*Uno se arriesga a perder la rectitud cuando ve el comportamiento ruin.*

*Pero el hombre de buena ley nunca se olvida de quién es, hagan lo que hagan los demás.*

***Baltasar Gracián (Belmonte 1601- Tarazona 1658)***

La certificación se define como un procedimiento que comprueba una afirmación o, dicho en otras palabras, es un documento que asegura la verdad de un hecho. Visto de esta manera, para poder ser oncólogo en nuestro país, en cualquiera de las tres subespecialidades (oncología médica, quirúrgica o pediátrica), se requieren por lo menos doce años de estudio a partir de la carrera de médico cirujano, la especialidad troncal básica y, finalmente, la subespecialidad; todo este proceso certificado con estándares de calidad definidos por cada una de las instancias formadoras y en cada una de las etapas señaladas. Lo que esto nos indica es que a pesar de que en cada fase se comprueba el hecho de la obtención de un título profesional, al final de todo este trayecto el profesional requiere de una comprobación más, a través de una certificación como oncólogo.

Este largo proceso no se sustenta en la desconfianza de los hechos validados. Por el contrario, se refuerza en el hecho que el saber médico es un complejo de competencias humanas con diferente estructura en su construcción. Por un lado, en el conocimiento científico que cada vez parece más inabarcable dada la vertiginosa producción del mismo, no sólo en el ámbito de la biomedicina, ya que hoy día el médico requiere cada vez más de conocimientos científicos de

disciplinas afines y no a la medicina, so pena de ser un gran ignorante. Por otro lado, están las habilidades, consideradas como la disposición que muestra una persona para realizar una tarea o resolver problemas en áreas de una actividad determinada, y que se basan en una adecuada percepción de estímulos o motivaciones externas y en una respuesta activa, que siempre redunde en una actuación eficaz, tomando en cuenta la complejidad de los campos en que actúa el ser humano y particularmente el médico tan cercano al dolor, el sufrimiento y la incertidumbre de una enfermedad tan devastadora como el cáncer, en la que no solamente se demandan las destrezas manuales, sino las más complejas habilidades intelectuales. Finalmente, tenemos la actitud, considerada como una predisposición relativamente estable de conducta, este término ha sido incorporado a distintas ciencias sociales, por lo que hoy día es considerado como polisémico. Por lo tanto, la actitud es una predisposición que no debemos confundir con la conducta, que incluye procesos cognitivos y afectivos; es referencial, ya que evoca a un objeto o sector de la realidad, e involucra todos los ámbitos o dimensiones de un sujeto, las actitudes son, por tanto, como lo define G. W. Allport “estructuras funcionales” que sustentan, impulsan, orientan, condicionan, posibilitan y dan estabilidad a la personalidad.

Como podemos ver, el proceso de certificación debe ir más allá de medir el conocimiento de un profesional, debemos estar seguros y dejar constancia de sus habilidades y

actitudes para aplicarlas en un ser humano en condiciones de riesgo.

Bajo estas condiciones, los órganos certificadores son responsables de emitir un documento que acredite todos estos elementos y, por lo tanto, los procedimientos establecidos deben avalar que quien logra la certificación es garantía para el ejercicio de su profesión, y que la sociedad puede confiar plenamente en él; sin embargo, la evaluación de estos tres aspectos es finita, por lo menos en el conocimiento, y por esta razón el profesional deberá someterse periódicamente a una re-certificación que dé cuenta de su vigencia profesional.

El facultativo, por otro lado, deberá estar plenamente conciente de que este proceso no sólo es importante para el paciente, también lo es para sí, ya que no hay más garantía que la seguridad de saber que lo que estamos haciendo es lo mejor para el paciente, y que si no estamos seguros de ello, es válido consultar o buscar otro punto de vista.

Hoy día, someternos a una constante evaluación de pares no es más una moda u obligación laboral, es un deber moral de un *hombre de buena ley*.

**Dr. Ramiro Jesús Sandoval**



Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



## Segundo Congreso Regional de la Sociedad Mexicana de Oncología

### Resúmenes de Trabajos Libres con Presentación oral

15 al 18 de noviembre de 2006, Campeche, Campeche

#### RIESGO DE NEOPLASIA MALIGNA EN LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MASA ANEXIAL

#### *Risk of malignant neoplasm in patients with diagnosis of adnexal mass*

Juan Luis Aboites Lucero, Alfonso Torres Lobatón, Blanca Estela Vega Reyes, Miguel Ángel Morales Palomares, Edgar Román Bassaure, Gregorio Quintero Beulo, Efraín A. Medina Villaseñor

Hospital General de México, O.D.

**Antecedentes:** El diagnóstico diferencial de las masas anexiales es complejo pero, sin duda, el mayor reto es saber si se trata de una neoplasia maligna de ovario y su necesaria o innecesaria referencia a un centro oncológico.

**Objetivo:** Conocer la incidencia de neoplasias malignas en las pacientes enviadas al servicio de oncología del Hospital General de México con diagnóstico de masa anexial sugestiva de malignidad, así como las características clínicas y correlación anatomopatológica.

**Material y métodos:** Se incluyeron retrospectivamente 278 casos. Se revisó nota de primera vez, historia clínica, marcadores tumorales, estudios de imagen, dictado de cirugía y reporte histopatológico final. Se determinó la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para las pruebas de ultrasonido y marcador tumoral CA 125.

**Resultados:** Se encontró 47 (17%) casos de neoplasias malignas, 112 (40.3%) de neoplasias benignas, 61 (22%) de quistes no neoplásicos, 19 (6.8%) de enfermedad pélvica inflamatoria, 18 (6.5%) de miomatosis uterina y 21 (7.6%) de otras lesiones benignas. Sumando ambas pruebas, elevación de CA 125 y ultrasonido, el VPP fue de 37% y el VPN de 91%, con un cociente de probabilidades de 1.86.

**Conclusiones:** Se encontró un alto número de patología benigna. Dentro de los casos de cáncer de ovario, 53.5% se encontró en estadio I, lo que justifica el esfuerzo realizado en la unidad pero también se observa que se deben mejorar los criterios de referencia de pacientes con masa anexial al tercer nivel de atención.

#### SARCOMAS DE HÚMERO: REHABILITACIÓN CON PRÓTESIS DE METILMETACRILATO

#### *Sarcomas of humerus: Rehabilitation with methilmethacrilathe prosthesis*

María Elena Cruz Ramos, Raquel Mayo García Becerra

Hospital General de México, O.D.

**Introducción:** El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing son tumores malignos frecuentes del hueso. El osteosarcoma es un tumor de alto grado que típicamente se presenta durante la niñez y la adolescencia. Pero, cuando se presenta en personas mayores de 40 años, está asociado con huesos irradiados, exostosis múltiple hereditaria y displasia fibrosa poliostótica.

La rodilla y el húmero a nivel proximal son de los sitios más comunes para su presentación, ocupando 50% y 25%, respectivamente, de la presentación de todos los osteosarcomas. En general, 80% a 90% de los osteosarcomas ocurren en los huesos tubulares largos, el esqueleto axial es raramente afectado y menos de 1% en las manos.

En México, se registraron en el 2002 un total de 733 casos de tumores malignos de hueso y cartílago, que corresponde a 0.6% de todas las neoplasias. En el manejo multidisciplinario de los sarcomas óseos se decide en muchas ocasiones la amputación del miembro pero en algunos casos

seleccionados es factible conservar la extremidad, con buena funcionalidad y a un costo muy bajo.

**Objetivo:** Rehabilitar en forma protésica a pacientes que presentan sarcomas osteogénicos en el húmero.

**Material y métodos:** Se realizan mediciones con Rx. Lineal del área, en caso de no contar con estudio de estereolitografía, se diseña el hueso a rehabilitar tomando en cuenta la opinión de ortopedistas y oncólogos, el material de elección es el metilmetacrilato, diseñado para cada uno de los pacientes, que en algunas ocasiones se ha utilizado clavo de acero inoxidable 316L roscado para la colocación intramedular.

**Resultados:** Hasta el día de hoy se han rehabilitado 8 pacientes con este método, sin tener repeticiones de exposición de material, sin tener que realizar amputaciones del miembro, obteniendo movimiento de extensión y flexión del codo, aunque la movilidad del hombro es limitada. El material es muy económico, por lo que se tiene la posibilidad de continuar con método de rehabilitación.

**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN LA VALORACIÓN DEL TUMOR RESIDUAL POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMORES GERMINALES NO SEMINOMA**  
*Positron emission tomography for the evaluation of residual disease after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cells tumors*

Cabrera Paula, Gómez Ángel, Gómez Eduardo, Rojas Antonio, Hernández Neri, Aguilar José, Barrera-Franco José Luis.

Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, Estado de México

**Antecedentes:** Los tumores germinales tipo no seminoma pueden ser curados con quimioterapia basada en cisplatino. A pesar de ello, entre 35 y 50% presenta tumor residual detectado por tomografía y/o resonancia magnética. En la mayoría de los centros, en presencia de marcadores negativos, se opera a estos pacientes. El examen histológico de la enfermedad residual después de la primera línea de quimioterapia muestra necrosis o fibrosis en 40 o 45% de casos, teratoma en 40-45% y sólo 10 a 15% tiene tumor viable. De ahí que, entre 40 y 45% no obtendrán beneficio del tratamiento quirúrgico, por lo que esta intervención permanece controversial. El PET es un estudio que ha demostrado mayor eficacia en otras neoplasias para la detección de actividad tumoral.

**Resultados:** Ocho pacientes, con promedio de edad 25 años (17-32), todos recibieron cuatro ciclos de BEP (bleomicina, etoposida y cisplatino).

Diámetro mayor del t. residual	PET. Tejido metabólicamente activo	Reporte de patología	Vivo, sin actividad tumoral
2 cm	Sí	Fibrosis	Sí
4 cm	Sí	Tumor viable	Sí
1 cm	No	Fibrosis	Sí
8 cm	No	Necrosis	Sí
3 cm	No	Necrosis 90% Seminoma 10%	No
4 cm	Sí	Necrosis	Sí
10 cm	No	Teratoma/ necrosis	Sí
2 cm	Sí	Fibrosis	Sí

**Discusión y comentarios:** No existe un estudio que permita tener una selección ideal del paciente que deberá someterse a cirugía resectiva, ya que sólo 10 a 15% puede ser beneficiado. La diferenciación entre fibrosis y actividad tumoral en masa residual, con marcadores negativos, es confusa. Nuestro estudio coincide con la literatura en que, a mayor tamaño del residual, mayor especificidad. Es necesario observar aquellos pacientes con tumores pequeños, PET positivo o negativo y fibrosis, ya que en ellos podría omitirse el procedimiento quirúrgico, sin embargo, las interrogantes persisten. El estudio no puede diferenciar entre necrosis y teratoma, lo que limita su aplicación en pacientes con componente de teratoma en el testículo extirpado. Nosotros proponemos que, en el manejo del tumor residual no seminoma, el PET tiene un papel importante para seleccionar a los pacientes que van a resección quirúrgica.

**MANEJO HORMONAL NEOADYUVANTE PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**  
*Neoadjuvant hormonal therapies for patients with Breast Cancer*

Arturo Novoa Vargas<sup>1</sup>, Karla C. Font López<sup>2</sup>,  
<sup>2</sup>Denys E. Delgado Amador.

<sup>1</sup>Jefe de Servicio HGZ 57, Edo Méx, IMSS.  
<sup>2</sup>Residentes de GO Hospital Ángeles Lomas.

**Introducción:** Diversos estudios han demostrado que, tanto los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) como los inhibidores de la aromataasa (IA), son efectivos como terapia adyuvante en pacientes con

cáncer de mama, posmenopáusicas con tumores localmente avanzados y con receptores estrogénicos positivos.

**Objetivo:** Comparar la respuesta clínica y la respuesta objetiva (histopatológica) con el uso del tamoxifeno *versus* letrozol.

**Material y métodos:** Ensayo clínico controlado, doble ciego, durante el periodo 2003-2005. Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama canalicular infiltrante en etapas III, con receptores hormonales positivos. Tratamiento neoadyuvante aleatorizado: 20 participantes recibieron tamoxifeno, 20 mg/día, y 20 letrozol, 2.5 mg/día vía oral. Se evaluó la respuesta a los tres y seis meses, considerando respuesta clínica completa a la desaparición del tumor, y parcial a la reducción por lo menos, 50%. Posteriormente, las pacientes con respuesta clínica fueron sometidas a mastectomía radical. Se utilizó Chi 2 con P de Mantel-Haenszel para evaluar las diferencias.

**Resultados:** Sin respuesta clínica: 25% del grupo con tamoxifeno y 20% con letrozol; pasaron a radioterapia. Respuesta clínica: 45% con tamoxifeno y 55% con letrozol; así como una respuesta objetiva de 80% y 83%, respectivamente ( $p = 0.59$ ).

**Conclusión:** No hubo diferencia significativa en el grupo tratado con tamoxifeno comparado con letrozol, aunque el porcentaje de respuesta clínica sugiere mejor respuesta con este último. Faltan estudios con muestras mayores y seguimiento a largo plazo para valorar la sobrevida de las enfermas.

### RESULTADOS DE RADIOTERAPIA CONCOMITANTE CON 5-FLUOROURACILO MÁS CISPLATINO EN CÁNCER DEL CANAL ANAL. *Results of Radiation and Concurrent 5-Fluorouracil plus Cisplatin for Anal Canal Cancer*

Germán Calderillo Ruiz, Rafael Morales Barrera, Claudia Cano Blanco, Jesús Zamora Varaona, Manuel Ruiz Molina, Dolores Gallardo Rincón, Felipe Sánchez Rodríguez.

*Instituto Nacional de Cancerología, México DF. México*

**Antecedentes:** La quimiorradiación (CRT) es el tratamiento primario para carcinoma anal. La primera combinación establecida como el estándar fue 5FU y mitomicina C (MMC), pero el cisplatino puede ofrecer mejor control local que el estándar de MMC con toxicidad más tolerable.

**Objetivo:** Presentar los resultados de eficiencia y seguridad de la combinación cisplatino-5FU con radioterapia en carcinoma anal.

**Material y métodos:** Entre marzo del 2000 y enero del 2005, 25 pacientes con carcinoma anal avanzado sin tratamiento fueron enrolados. Los pacientes elegibles tenían un ECOG PS 0-2. Recibieron cisplatino 80-100 mg/m<sup>2</sup> día

1 y 5FU 800-1000 mg/m<sup>2</sup> día 1-4 cada 4 semanas y radioterapia  $\geq 45$ Gys.

**Resultados:** 25 pacientes, 12 hombres y 13 mujeres, mediana de edad 63 (rango 36-83 años). 22 con carcinoma de células escamosas y 3 con adenocarcinoma. A. 11 pacientes recibieron QT concomitante con RT, la mediana fue 2 ciclos y 50Gys de RT y B. 14 pacientes recibieron QT seguida de QT-RT concomitante, la mediana de ciclos 3.5 y mediana de RT 48 Gys. La toxicidad grado 3 y 4 fue neutropenia 23%, anemia 4%, trombocitopenia 8%, diarrea 15%, náusea y vómito 19%. La evaluación: (RC) (64%), (RP) (28%) y (PD) (8%). La mediana de supervivencia fue de 15.5 m (9-42m), para el grupo A 12 m vs. 16m para el grupo B.

**Discusión y conclusiones:** La combinación de QT/RT con cisplatino y 5FU es tolerable y factible y puede ser ofrecida después de la QT.

### NIVELES SÉRICOS DE CA 19.9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRÚRGICA EN ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS *Serum Levels of Ca 19:9, like predictor of potential resectable disease in pancreatic adenocarcinoma*

Aragón Sánchez J Fernando, Martínez Macías Rogelio, Rico M Fabio, Dr. Díaz R. Luis, Barra M Rosalva, De la Garza Mario

*Hospital General de México*

**Introducción:** Son numerosos los estudios que demuestran que el Ca 19.9 es un factor pronóstico. Los niveles elevados de éste se relacionan con el tamaño tumoral y la presencia de enfermedad en estadios avanzados; su utilidad se halla limitada principalmente por el tamaño del tumor, ya que no suele elevarse en tumores de menos de 3 cm. Valores superiores a 1000 UI/ml indican, en la mayoría de los casos, que el tumor es irresecable.

**Material y métodos:** Se revisan 15 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, todos los cuales fueron sometidos a laparotomía.

**Resultados:** El promedio de edad fue de 56.2 años, 11 casos del sexo femenino y 4 masculinos. El tiempo de evolución promedio de los síntomas fue de 3.5 meses; sólo dos casos cursaron sin ictericia, el dolor estuvo presente en todos. Los valores promedio de fosfatasa alcalina fueron de 764 UI/ml, siete casos fueron susceptibles de resección quirúrgica, con promedio de valores de Ca 19.9 de 101 ng/ml (1.62- 128 ng/ml). Ocho casos no fueron susceptibles de resección quirúrgica, con valores de Ca 19.9 de 1319 ng/ml (19-7759 ng/ml). En dos casos no resecables, el valor de Ca 19.9 fue menor de 50 ng/ml. Los pacientes con valores menores de 128 ng/ml fueron susceptibles de resección quirúrgica.

**Conclusiones:** El marcador Ca19.9 puede ser una herramienta más en la valoración de resección quirúrgica de pacientes con cáncer de páncreas. En el estudio presente, la sensibilidad del Ca. 19.9 para predecir reseccabilidad fue de 100% con valores menores a 128, la sensibilidad para no resección con valores mayores de 200ng/ml fue de 75%.

**RESPUESTA A HIPERCVD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**  
*Responses to hyperCVAD in patients with acute lymphoblastic leukemia*

Cabrera W, Medrano J, Gómez C, Terreros E, Pérez F, Álvarez E, Guerrero S, Gutiérrez E, Nacho K, , Sánchez E, Gómez E, Meillón L.

Hospital de Especialidades,  
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes (pts) con leucemia aguda linfoblástica (LLA) ha mejorado en la última década debido, en parte, a mejores tratamientos. Con el esquema de HiperCVAD se han logrado tasas de remisión de 91% y supervivencia a cinco años de 39%.

**Objetivo:** Informar tasas de remisión completa (RC) y supervivencia alcanzadas en nuestro hospital, con esquema de hiperCVAD.

**Material y métodos:** Se presentaron 67 casos de LLA entre marzo de 2003 y diciembre de 2005. Cuarenta se trataron con esquema de cuatro ciclos HiperCVAD y mantenimiento.

**Resultados:** Veintiseis pts fueron hombres (65%) y catorce mujeres (35%). El promedio de edad fue de 32.8 años (intervalo 16 a 64). Al momento de diagnóstico, los valores promedio en las pruebas de laboratorio eran: hemoglobina, 8.4 g/dL (intervalo 3.7-16); leucocitos, 43.9 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo 9-234) y plaquetas, 39 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo 5 -169). La DHL era de 2179 U/L (intervalo 226-9700). El inmunofenotipo identificó estirpe B en 38 casos, T en un caso y otro bifenotípico. El cariotipo se realizó en 28 casos, encontrando: cromosoma Filadelfia en 6, hiperdiploidia en cinco, normal en 13 y otras alteraciones en cuatro casos. Se logró RC en 35 (87.5%) pacientes, con un seguimiento promedio de 18 meses: 16 (46%) recayeron (10 han fallecido y seis están vivos con leucemia activa), 16 pts continúan vivos y en RC. Los tres pts restantes fallecieron en RC, incluyendo 1/2 pts trasplantados. La supervivencia libre de enfermedad fue 241 días (intervalo 33 a 751) y la supervivencia global, 311 días (intervalo 33-1095).

**Conclusiones:** Se confirma que el esquema de HiperCVAD en LLA de *novo* produce tasas de remisión completa altas. La supervivencia parece favorable, pero requiere un mayor tiempo de seguimiento.

**PROBLEMA ACTUAL DEL CÁNCER EN QUINTANA ROO**  
*Actual problem of cancer in Quintana Roo*

Dr. Ricardo Ramos Solís

Hospital Las Américas, Ciudad de Cancún,  
Q. Roo, México

El objetivo de esta investigación es ubicar en su exacta dimensión las diversas características epidemiológicas de las enfermedades neoplásicas a nivel estatal, y explicar, dentro de lo posible, tales hallazgos.

Como integrante de la Península de Yucatán, Quintana Roo es un estado joven (40 años) y por ello, la infraestructura en salud y la información estadística no van acorde con los cambios demográficos, sin embargo, según datos tomados de registros hospitalarios, información estatal y electrónica histórica y reciente, el cáncer ocupa el cuarto lugar como causa general de muerte después de accidentes, enfermedades cardíacas y diabetes mellitus.

En mujeres y hombres en edad reproductiva, las muertes por cáncer ocupan el tercero y cuarto lugares, respectivamente. De la misma manera, los tumores más frecuentes en mujeres son: cáncer cervicouterino, de mama y de estómago, mientras que en hombres son: de pulmón, de próstata y de colon, en orden decreciente.

La oferta asistencial a la población en general por parte de los prestadores de servicio tanto institucionales como privados, es inferior a las necesidades. De ahí que dicha atención sea buscada sistemáticamente fuera del estado.

Hay un predominio notable entre cáncer de cérvix *in situ* sobre el cáncer invasor, debido a la realización continua de diferentes programas diseñados *ex profeso*, aunque, sin coordinación entre los mismos ni controles de calidad uniformes.

Respecto al cáncer de mama, el diagnóstico en etapas avanzadas no ha mejorado, a pesar de estudios de mastografías cada vez más frecuentes, aunque limitados a ciertos municipios. Igualmente, se aprecia desventaja del número de mamógrafos y personal capacitado respecto a las mujeres beneficiarias del examen.

Los tumores de los diferentes órganos se diagnostican y tratan con recursos humanos y materiales subóptimos, con las consecuencias esperadas.

Considerando las características inherentes a los padecimientos oncológicos (falta de información del público, recursos diagnósticos especializados, costos de atención, etc.), la inversión económica oficial y privada ha sido inferior a lo requerido, en especial porque el cáncer no es todavía un problema de salud pública, sin embargo, el crecimiento poblacional, el incremento de ciudadanos mayores de 35 años de edad y la disminución de la llamada "población flotante", hacen prever un ascenso sostenido de las enfermedades oncológicas a mediano plazo.

La información aquí vertida resalta la necesidad de políticas de diagnóstico y tratamiento adecuadas a la realidad estatal, por lo que se hará del conocimiento de las autoridades involucradas tanto los datos relevantes como los lineamientos sugeridos.

# La Certificación en Oncología en México

## *Certification in Oncology in Mexico*

Ramiro Jesús Sandoval<sup>1</sup> José Jaime Ávila Valdivieso<sup>2</sup> Ángel Durán Díaz<sup>3</sup> Gloria García Miranda<sup>4</sup> Andrés Sánchez Moguel<sup>5</sup> Jaime Mejía Montenegro<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Médico cirujano; profesor Titular A TC definitivo, carrera de Médico Cirujano, FES Iztacala UNAM. Asesor Académico del Consejo Mexicano de Oncología y de la Sociedad Mexicana de Oncología; Director de la FES Iztacala UNAM (2003-2007).

<sup>2</sup>Médico cirujano; profesor Asignatura A, carrera de Médico Cirujano FES Iztacala UNAM, Coordinador Editorial FES Iztacala UNAM.

<sup>3</sup>Maestro en Ciencias; profesor Titular B, carrera de Biología FES Iztacala, UNAM.

<sup>4</sup>Maestra en Ciencias; profesor Asociado B, carrera de Biología FES Iztacala, UNAM. Encargada de Proyectos Especiales de la Dirección FES Iztacala UNAM.

<sup>5</sup>Maestro en Psicología; subdirector de Pruebas de Matemáticas y Ciencias Naturales del Instituto Nacional para la Evaluación de la Educación (INEE).

<sup>6</sup>Maestro en Psicología; jefe de Sección de Evaluación y Planeación de la Unidad de Evaluación, Sistemas y Telecomunicaciones, FES Iztacala UNAM.

*Saber probar a los demás. Se necesita una observación juiciosa y una prudente reserva. Se requiere gran juicio para medir el de otros. Es más importante conocer los temperamentos y las características de las personas que los de las hierbas y las piedras. Esta es una de las cosas más sutiles de la vida: los metales se conocen por el sonido y las personas por lo que dicen. Las palabras demuestran la rectitud, pero los hechos mucho más aún. Se necesitan, en grado sumo, reflexión, observación y capacidad crítica.*

**Baltasar Gracián**  
1601-1658

### Una evolución histórico-académica

#### Resumen

El presente trabajo reseña la historia de 13 años del proceso de certificación, trayectoria y situación académica que guarda la oncología mexicana a cargo del Consejo Mexicano de Oncología (CMO), desde 1994 hasta el examen que se aplicó en febrero de 2006. Asimismo, se describen algunos de los procesos de certificación en Estados Unidos y en la Unión Europea como punto de comparación con lo que se ha hecho y se está haciendo en nuestro país; además, se justifican decisiones importantes tomadas por el CMO como la elaboración de una guía para la presentación del examen de certificación y la elevación del corte como calificación mínima aprobatoria; se especifica la distribución de oncólogos certificados en todos los estados de la República Mexicana en las cuatro subespecialidades: médica, pediátrica, quirúrgica y radioterapia, datos que muestran regiones geográficas con tasas muy bajas en la relación población-oncólogos y, finalmente, se da cuenta del apego que este Consejo ha tenido sobre los objetivos puntuales y las funciones sustantivas de los mismos, y describen abiertamente los resultados y metodologías utilizadas para mejorar la calidad de la oncología mexicana.

#### Abstract

*The present work reviews the history of 13 years of the certification process, trajectory and academic situation of the Mexican oncology in charge of the Mexican Council of Oncology keeps, from 1994 to the examination that was applied in February of 2006. Also, some of the processes of certification in the United States and the European Union like comparison point are described of which it has taken control, and it is becoming, in our country. In addition, important decisions taken by the CMO are justified as the elaboration from a guide for the presentation from the certification examination and the elevation from the cut like approving minimum qualification. The distribution of certified oncologists in all the states of the Mexican Republic in the four subspecialties is specified: medical, pediatrics, surgical and x-ray, data that show to geographic regions with very low rates in the relation population-oncologist and, finally, account of the attachment occurs that this Council has had on the point targets and the relevant functions of such, and describe to the results and used methodologies openly to improve the quality of the Mexican oncology.*

### La certificación médica

Empezaremos por decir y tener claridad sobre lo que es la certificación, concepto que se ha venido manejando de diferentes maneras a nivel de muchas especialidades. Aquí

se considera que es un documento en el cual se asegura la verdad de un hecho y, en este caso, la capacidad y el conocimiento de un médico especialista en oncología. El que un médico obtenga la certificación significa una condi-

ción de credibilidad en la capacidad profesional y en la actualización de conocimientos. Por lo tanto, la certificación médica es un procedimiento que permite mantener la competencia profesional, al constatar la calidad de la preparación y al promover la actualización permanente de los médicos especialistas.

Los encargados de llevar a cabo esta evaluación son los consejos de las diversas especialidades; en México, para que un médico oncólogo tenga acceso a esta evaluación requiere de un registro del diploma de especialidad y la expedición de una cédula profesional de especialidad. En los años 2000 a 2004, este proceso se hacía mediante una solicitud mediada por una institución educativa, independiente de los consejos de certificación, y se requería un diploma de especialidad avalado por la Secretaría de Salud; con esto, un especialista podía acudir directamente a la Dirección General de Profesiones, de la Secretaría de Educación Pública, para tramitar su cédula de especialidad.

Siendo presidente del Consejo Mexicano de Oncología, el doctor Jaime De la Garza (1999-2001)<sup>1</sup> firmó un convenio mediante el cual se podía tramitar la cédula de especialidad a través del Consejo, tomando en consideración que en esto no tendría que mediar que el sustentante llevara su documentación, sino que a través del Consejo se tuviera esta condición y, además, que el solicitante tuviera más de 20 años de registro de su cédula profesional como médico. Este proceso dio como condición particular que hubiera más médicos que tuvieran la cédula profesional de su especialidad y pudiera regularizarse, como se ha venido haciendo a nivel de todas las especialidades, porque la mayoría de los médicos no tramitaban su cédula de especialidad, aunque tenían las condiciones para hacerlo.

**¿Cómo hacemos la certificación de oncólogos en México respecto a otros países?**

El objetivo principal de los consejos de certificación es certificar y recertificar la preparación de quienes proporcionan una atención especializada a la sociedad; en segundo término, promover la reglamentación de las especialidades y, finalmente, vigilar su desarrollo profesional.<sup>2</sup> En México, no fue hasta principios de la década de los sesenta que existió un organismo que certificara los conocimientos y destrezas de los médicos para ejercer una determinada especialidad.

Esto se realiza en algunos países del mundo con procesos distintos entre sí, casi todos ellos ligados a sus políticas educativas y de salud. Sería deseable comparar los procesos de certificación con países de América Latina, con quienes tenemos semejanzas significativas; sin embargo, no contamos con información acreditada. En Estados Unidos, este proceso de certificación es más antiguo que en México (1917).<sup>3</sup> Lo que hacen es evaluar la evidencia de que el médico posee las habilidades prácticas. Con esto aseguran, por una parte, la capacidad práctica y, por otra, una base robusta de conocimientos a través de un examen cognitivo,

**Cuadro 1.** La evolución de la certificación en México y EUA.

	México	EUA
Surgimiento del primer caso	1963 Anatomía Patológica	1917 Oftalmología
Núm. actual de consejos (Boards)	47	24
Conformación Federada	1995 Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas	1933 <i>Advisor Boards of Medical Specialist</i> 1970 cambió a <i>American Board of Medical Specialities (ABMS)</i>

lo que permite prevenir la comisión de errores en el ejercicio de la práctica profesional; el estatus de esta certificación se ha tomado para garantizar el movimiento de la calidad de todos los que hacen un ejercicio de la profesión a nivel de especialidad.

El surgimiento del primer consejo en Estados Unidos, el de Oftalmología, se dio en 1917; en México, ocurrió en 1963, y correspondió al de Anatomía Patológica. Como se observa, transcurrieron prácticamente cinco décadas entre la fundación de ambos consejos (**Cuadro 1**). En estas cinco décadas en nuestro país surgieron una serie de transformaciones, particularmente en los modelos de enseñanza de la medicina en México, que tuvieron un cambio sustancial al observar la orientación científica de los planes de estudio en Estados Unidos a partir del informe Flexner, en 1910. No fue sino hasta tres décadas después que los planes de estudio en las escuelas de medicina mexicanas cambiaron del modelo tradicional francés de gran predominio clínico, al modelo tradicional americano, con una orientación eminentemente biologicista, el cual presentaba condiciones de estabilidad como único modelo curricular. En la década de los setenta surgió un movimiento internacional para dar a los modelos biológicos un giro humanista y comunitario, que buscaba que los médicos estudiaran a los pacientes en sus tres esferas: biológica, psicológica y social, cambiando con esto la visión del órgano enfermo a la del individuo enfermo en su entorno social.

Por otro lado, el surgimiento de los programas de posgrado en la formación de especialistas, establecidos por primera vez en la Facultad de Medicina de la UNAM, en 1932, y que evolucionaron hasta marcar su organización bajo el sistema de residencias médicas, iniciado de manera formal en el Hospital General de México, en 1943, hizo que estos programas se fueran consolidando en las décadas de los cuarenta y cincuenta, durante las cuales se dieron grandes acontecimientos mundiales y nacionales, estos últimos marcados por la apertura de centros hospitalarios de gran escala y cobertura en la medicina de alta especialidad,

**Cuadro 2.** La evolución de la certificación en México y EUA. 2004.

	México	EUA
Proporción de médicos certificados	Más de 1,000 están certificados. 15% del total del país corresponde a médicos no certificados	Más de 85% de médicos licenciados poseían un certificado validado

además del surgimiento del Examen Nacional de Residencias Médicas, aplicado por vez primera en 1976, y que sigue vigente hasta su trigésima edición, en el 2006, como único mecanismo de ingreso a un posgrado médico hospitalario, tanto para mexicanos como para extranjeros. Desde hace aproximadamente tres décadas, los programas de formación de especialistas se han incrementado debido a la creación de planes de subespecialidad en cada una de las diferentes especialidades troncales (cirugía general, pediatría, medicina interna y ginecoobstetricia), que hoy día son la base para ser oncólogo con reconocimiento universitario.

El número actual de consejos registrados en nuestro país es de 47, prácticamente el doble que en Estados Unidos, en donde hay 24. La conformación federada se dio en México en 1995 con la denominación de Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas,<sup>2</sup> 32 años después de haber surgido el primer consejo. En Estados Unidos hubo dos episodios: uno en 1933 en términos de *Edition in Boards of Medical Specialties*, que en 1970 cambió a *The American Board of Medical Specialties*, sólo 16 años para evolucionar a la confederación. En esta evolución también podemos observar como diferencia entre México y Estados Unidos lo siguiente: en nuestro país, más de 71,000 médicos especialistas están certificados, por lo que sólo 15% del total de profesionales corresponde a médicos no certificados. Éste es un dato importante si lo compara-

**Cuadro 3.** Exámenes realizados como parte de los requisitos para obtener la certificación de las especialidades médicas.

Resultados de la encuesta realizada por el CONACEM a los Consejos de Especialidades Médicas*	
Tipos de examen	Frecuencia de Consejos de Números (%)
Escrito, oral y práctico	17 (37%)
Escrito y oral	13 (28%)**
Escrito y práctico	9 (20%)
Escrito	7 (15%)
Total de consejos encuestados	46 (100%)

\*Presentados en la reunión del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, Subcomité Transitorio para la Regularización de los procedimientos de Evaluación de los consejos. Dra. María Guadalupe Castro Martínez y Dr. Eduardo Moragrega Adame. 5 de abril de 2003. \*\*A partir del 2004

mos con Estados Unidos, en donde más de 85% de los médicos licenciados ya poseen, en el momento de cerrar los datos para este estudio en el 2004, un certificado validado (**Cuadro 2**). Considerando esta información, se aprecia que la calidad de nuestros médicos especialistas es muy semejante, así como los procedimientos que siguen ambos países para garantizar la calidad académica de estos profesionales de la salud.

Los mecanismos de certificación varían en los diferentes países en los que se lleva a cabo. Nuestro país no es la excepción a este respecto, y no sólo eso, cada consejo toma decisiones sobre las maneras de evaluar de acuerdo con el perfil de la especialidad. Con base en una encuesta realizada por el Comité Normativo Nacional de Especialidades Médicas (CONACEM) a todos los consejos de especialidad, existen tres variables de examen: escrito, oral y práctico; de los 46 consejos encuestados, observamos que la mayor parte, 37%, esto es, 17 de los 46 realizan las tres variables de examen; 13, que son el 28%, sólo el escrito y el oral; 9, que es 20%, escrito y práctico; y 7, que corresponde a 15%, exclusivamente escrito (**Cuadro 3**).

Cabe señalar que todos estos elementos de examen han sido presentados en una reunión del CONACEM y a un subcomité transitorio para la regulación de los procedimientos de evaluación de los consejos, a cargo de la doctora María Guadalupe Castro y del doctor Everardo Moragrega Adame, en abril del 2003; es menester precisar que el Consejo de Oncología transitó hacia una modificación a partir del 2004, y de las tres modalidades que se practicaban (escrito, oral y práctico), se quedó exclusivamente con los exámenes escrito y oral.<sup>4</sup>

Algunos consejos de especialidades solicitan otros requisitos para certificar, tales como experiencia profesional mínima de tres años, en el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen, y hasta 10 años, en el caso del Consejo Mexicano de Otorrinolaringología; otros solicitan el currículum; otros más, la presentación de casos clínicos, como el Consejo Mexicano de Cirugía Oral y Maxilofacial; otros piden la comprobación de al menos 250 procedimientos invasivos, como el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen. Si se toman como referencia los consejos en Estados Unidos, éstos, para lograr una certificación inicial requieren de entre tres y seis años de trabajo como un programa acreditado, y pasar un examen riguroso; otros valoran la competencia clínica a través de seis parámetros: cuidado al paciente, conocimiento médico, aprendizaje basado en la práctica, habilidades interpersonales; y para la comunicación, profesionalismo y práctica basada en sistemas. Si analizamos estos elementos que están pidiendo, independientes del examen riguroso, estaríamos observando que los *boards* de Estados Unidos están sustentando su calificación y obtención de la certificación con una orientación apegada a una metodología de aprendizaje basada en las competencias profesionales y en la resolución de problemas.<sup>5</sup>

Las competencias profesionales abarcan tres elementos fundamentales para evaluar la capacidad de un sujeto: primero, el conocimiento; segundo, las habilidades prácticas y la destreza; y tercero, su actitud ante el ejercicio profesional.<sup>6</sup> Se han desarrollado innumerables variables de examen para evaluar el conocimiento, de las cuales sigue prevaleciendo el escrito por su objetividad y alta confiabilidad, además de enfrentar al sujeto de manera individual ante el conocimiento adquirido. En el caso de las habilidades prácticas de destreza, tienen un componente de subjetividad y otro de objetividad, y se han desarrollado diversos exámenes de este tipo; sin embargo, presentan problema en la estandarización de los pacientes y de los procedimientos a evaluar, lo que en la práctica lo hace un proceso complejo. Finalmente, la actitud de un sujeto profesional es un elemento a evaluar, altamente subjetivo, ya que tiene que ver con el cuidado del paciente, el aprendizaje basado en la práctica y aplicado en un ser humano, las habilidades interpersonales y de comunicación, y una serie de elementos que están relacionados más con la bioética del comportamiento de un médico que sólo del conocimiento *per se*.

Si comparamos lo que se hace en los dos países, podemos observar que ambos procesos son paralelos y que, como fin, buscan la garantía de calidad en el ejercicio profesional, y que también existen diferencias metodológicas; además, podríamos agregar que tenemos diferentes marcos sociales, culturales y normativos tanto institucionales como federales, lo que hace difícil homologar los procesos. Como dato adicional, en Europa el proceso de certificación para cada especialidad varía, por lo general es realizado por cada facultad médica, o por un comité de evaluación, esto por lo regular es organizado y supervisado por el Secretario de Salud o por una sociedad de profesionales reconocida. Sólo en algunos países quedó establecido un sistema de evaluación continua, regulada por una comisión de especialistas.

Como podemos observar, a pesar de la operación de la Comunidad Económica Europea, no existe un sistema uniforme en toda Europa. Como ejemplo de esto, el examen de la Sociedad Europea para la Oncología Médica (ESMO), se acepta como parte del sistema de evaluación sólo en tres países (Croacia, Eslovenia y Suiza) y también es probable que en algún tiempo futuro se pueda aplicar en Bélgica. Esta información fue publicada en el trabajo sobre el Estatus de la Oncología Médica en la Investigación Europea, trabajo elaborado por la ESMO en septiembre del 2006 y publicada en el congreso de Estambul de esas fechas.<sup>7</sup>

En algunos consejos americanos existen otros requisitos como los exámenes orales, auditorías de los registros médicos, revisión del registro diario de casos y observación del desempeño en pacientes estandarizados o reales. En lo que respecta a esta última parte de evaluar a un sustentante en su desempeño en pacientes virtuales emanados de un caso clínico con expediente real, es a lo que está transitando el Consejo Mexicano de Oncología para modificar el examen

oral que se realiza actualmente. Lo que se está haciendo es tomar en consideración todos los elementos de un caso real desde la integración de la historia clínica, la elaboración y sustento teórico del diagnóstico, la toma de decisión para la elección del tratamiento ya sea médico o quirúrgico, según el área disciplinaria del sustentante, incluyendo por supuesto medicamentos, dosis, efectos secundarios, técnica quirúrgica de elección para ese paciente en particular, descripción de la misma, la evolución incluyendo las complicaciones y la toma de decisión sobre ellas. Todas las preguntas están sujetas al expediente clínico y son las mismas para el sustentante, que bajo sorteo elige el caso clínico. Esta metodología pretende sumar en uno solo el contenido clásico del examen práctico y del oral.

Finalmente, podemos observar que en nuestro país las auditorías y las revisiones de registros de pacientes sólo están contempladas en algunos procesos hacendarios y jurídicos de nuestras leyes, y los consejos de especialidad no están facultados para hacer estos seguimientos y evaluaciones sin caer en la ilegalidad. En este contexto, podemos hablar entonces de cuál ha sido la historia evolutiva del examen del Consejo Mexicano de Oncología. El examen práctico se llevó a cabo durante once años, de 1993 hasta el 2004, lo que se intentó medir fue la aplicación del conocimiento en la práctica, el desarrollo de habilidades y la capacidad en la toma de decisiones; sin embargo, se deben resaltar los problemas detectados en este lapso. En primer término, la extrema dificultad para estandarizarlo y la imposibilidad institucional del abordaje terapéutico a un paciente de quien no se tiene la responsabilidad, ya que esto también pondría muy probablemente en riesgo al paciente y a la institución en la que se realizaba el examen; también hay que mencionar la inequidad en la aplicación de criterios personales o institucionales para hacer un procedimiento terapéutico, además de la ausencia de criterios estandarizados para la selección de los sinodales, ya que dependía de la programación de los exámenes y que los casos fuesen los idóneos para cada uno de los sustentantes.

Existen también dificultades operativas: el número de sedes en la que se puede hacer el examen; el número de sustentantes, que por lo regular es de 60 alumnos en promedio por cada promoción; la disponibilidad de los sinodales; los tiempos y costos; además, el estado emocional tanto del examinado como del examinador, pone en riesgo las condiciones de un paciente e implica riesgos inherentes a complicaciones no calculadas, al no conocer integralmente al paciente, ya que se pueden cometer errores de consecuencias incluso fatales, con implicaciones legales. Tal y como se venía haciendo, la mayor parte de los exámenes "prácticos" se concretaban a plantear preguntas sueltas a criterio del sinodal y, en eventuales casos, a la exploración del paciente, lo que no permitía una evaluación objetiva del nivel de destreza médica o quirúrgica de manera integral, al no poder darle seguimiento. Se puede ver el desempeño del

sustentante durante el examen, pero no sus habilidades para hacer el seguimiento de un paciente. Estas fueron las razones de mayor peso por las que el consejo directivo del CMO consideró que sólo se realizaran los exámenes escrito y oral con una lista de cotejo en casos clínicos y temas a desarrollar.

### **Análisis de las variables de examen definidas por el CMO**

#### *El examen oral*

Se inició el examen oral en el 2003. En éste se miden las competencias para aplicar conocimientos teóricos frente a casos clínicos particulares; también se mide la exposición autónoma y completa de un tema, el cual elige al azar el sustentante; los temas son seleccionados por los directores de examen de cada especialidad con base en los índices de morbimortalidad del cáncer en México, el sustentante es cuestionado sobre el tema de acuerdo a con lista de cotejo que los sinodales tienen, evitando con esto algún sesgo en el planteamiento de alguna pregunta fuera de la lista, y el examinado tiene la posibilidad de una réplica inmediata. Este examen oral también permite la interacción y la retroalimentación entre el sustentante y los sinodales, se utilizan a la fecha listas de cotejo de mecanismos estandarizados que fueron elaboradas a partir del 2003, actualizadas en el 2004; durante el 2006 hemos estado en proceso de una renovación con el cambio metodológico que señalamos en párrafos anteriores. Hoy día, tenemos vigentes 12, 18 y 74 casos clínicos y 23, 20 y 11 temas selectos a desarrollar para oncología médica, quirúrgica y pediátrica, respectivamente; al final del examen el jurado emite, por consenso, la calificación definitiva e inapelable para el sustentante.

#### **¿Cuáles son los inconvenientes del examen oral?**

Esta es una evaluación parcial del conocimiento y destrezas que está limitada respecto a la evaluación integral de un paciente. Al ser al azar la selección del caso y el tema a desarrollar, no se puede garantizar que el sustentante domine todos los casos que integran el examen, se han dado casos en los que el mismo sustentante solicita el cambio de tema y ha quedado a juicio del jurado el dar otra oportunidad; sobre el caso clínico no hay posibilidad de cambio. Otra limitación que vemos en este examen es el tiempo para la exposición, limitado por lo general a treinta o cuarenta minutos. Hemos observado también que los sustentantes desarrollan más tensión comparado con el escrito, a pesar de que en éste tienen la oportunidad de defender una postura académica o de criterio ante un jurado de pares, tal vez esto último es lo que provoca tal comportamiento. Por la gran carga de subjetividad y los otros factores relatados, consideramos que esta prueba no puede ser única por el momento y se le otorga un valor de 40% del total. Se ha observado que es altamente correlativa y complementaria a la que obtienen en el examen escrito.

### **El examen escrito**

El examen escrito y objetivo ha sido un medio difícil de sustituir, dado que comprueba de manera validada la organización y expresión de conocimientos adquiridos de manera teórica y reduce al máximo la subjetividad del sinodal. Algo muy importante es que se puede hacer una comprobación bibliográfica de la respuesta, lo que valida el contenido de cada pregunta y su comportamiento respecto a todas las que integran el examen; además, hay una reducción del tiempo para su calificación y la aplicación de criterios tales como: confiabilidad, validez, grado de dificultad, discriminación y representatividad idónea, así como la posibilidad de un tratamiento estadístico y permite tomar decisiones para ajustar y equilibrar todos y cada uno de los reactivos.

#### **¿Cuáles son los inconvenientes del examen escrito?**

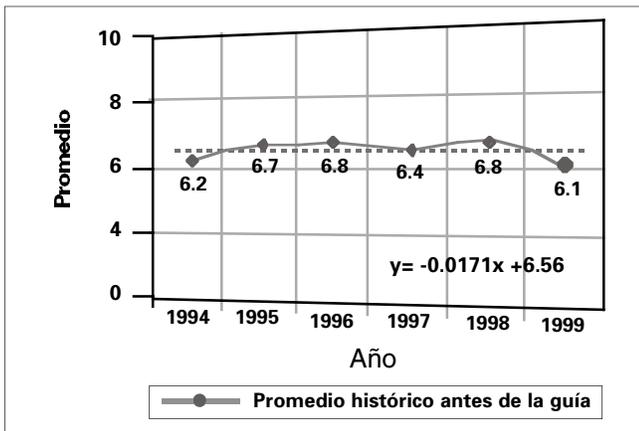
Se ha dicho mucho acerca de que el azar juega un papel importante en los exámenes de opción múltiple, y también se ha comprobado que esta influencia no es determinante para descalificar la prueba. Hemos realizado pruebas piloto con nuestros exámenes a dos tipos de población, con capacitación relacionada, como los estudiantes de medicina de tercer año y a población abierta sin capacitación, y no ha habido una sola persona que, teniendo conocimientos nulos de oncología, haya aprobado este examen. Otro inconveniente es la duplicidad de respuestas correctas, lo que se hace evidente cuando se valida el examen. Una desventaja más es la tendencia a la hiperespecialización en el contenido de algunas preguntas.

### **Periodicidad y mecanismos de recertificación**

La primera certificación que otorga el CMO es por examen, y la periodicidad de la recertificación en nuestro país es de cinco años, en Estados Unidos es de 7 a 10<sup>3</sup> (**Cuadro 4**). En México, la recertificación se obtiene de manera predominante mediante la evaluación curricular, 24 de los 46 consejos existentes recertifican únicamente por currículum, 22 lo hacen por currículum y examen, este último en una o varias de las versiones, ya sea escrita, oral o práctica, en el caso del CMO, la recertificación es exclusivamente por currículum y es prácticamente igual a la que usan los consejos que lo hacen por esta vía, ya que existe un tabulador para calificar el currículum, orientado particularmente a evaluar la actualización, productividad en investigación y la formación de recursos humanos para la salud en el nivel de licenciatura y posgrado, en Estados Unidos el proceso de recertificación requiere del examen escrito y sólo en dos de los 24 consejos realizan un examen oral, lo que marca una diferencia sustancial en el comparativo de los dos países.

### **Análisis de resultados de 1994 a 2006**

Después de hacer un recorrido sobre la gran cantidad de elementos que están alrededor de los procesos de certificación en diferentes países, vamos a mostrar información que



**Figura 1.** Comportamiento, tendencia y proyección del promedio de calificaciones antes de la guía, 1994-1999.

hemos guardado para hacer seguimiento y justificar, con la certeza que nos dan los elementos objetivos, las decisiones que ha tomado el CMO. Para analizar la tendencia de la proyección en cuanto a las calificaciones obtenidas en el examen de certificación del CMO de 1994 a 2006<sup>8</sup> haremos un corte de 1994 a 1999 y otro de 2000 a 2006; lo que se tiene en el primer corte son cifras que reflejan muy bajo rendimiento, sobre todo viniendo de médicos especialistas que han hecho entre cinco y siete años de posgrado, ya que el promedio de calificaciones obtenidas por los sustentantes no rebasa el 6.6, lo que indica un rendimiento muy bajo (**Figura 1**). Este seguimiento puntual de los resultados y sobre todo su alarmante tendencia a la baja, trajo como consecuencia la elaboración de una guía para la presentación del examen. Quien tomó de manera decidida esta idea y sugerencia fue el Dr. Jaime De la Garza Salazar (1998-2000) como presidente del Consejo Mexicano de Oncología. Nuestra primera guía tenía un total de 1500 preguntas; en el transcurso de su gestión como presidente se elaboró un anexo de 500 preguntas más. Debe reconocerse que este primer paso fue trascendental en la certificación que otorga, hoy día el CMO. La continuidad y evolución de esta idea dio como resultado una mejora en el documento, y en el periodo de presidencia del Dr. Alfonso Torres Lobatón (2000-2002), se editó una guía que incluía más de 2500 reactivos, eliminando aquellos que tenían errores o que mostraban inconsistencias; además, se elaboraron nuevas preguntas, lo que dio como resultado un documento depurado. En la administración del Dr. Rolando Ocampo Le Royal (2004-2006), evolucionamos nuestra guía a nivel de libro electrónico con algunas características de interactividad. Esta guía electrónica tiene 2700 preguntas, las cuales están ordenadas por bloques de 50, en donde los posibles sustentantes pueden hacer ejercicios de autoevaluación y saber qué capacidad tienen para responder. Por otro lado, les sirve como ensayo para el día que presentan el examen oficial. Esta guía no es, obviamente, un trabajo terminado, cada dos

años nos reunimos con los directores de examen de cada área para actualizar o eliminar algunas preguntas y crear nuevas de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos. Este año sólo pensamos concluir la modificación del examen oral bajo los parámetros mencionados anteriormente. Estos cambios han sido impulsados por los asesores académicos, directores de exámenes y, por supuesto, del presidente actual del CMO, Dr. Gilberto Solorza Luna (2005-2007).

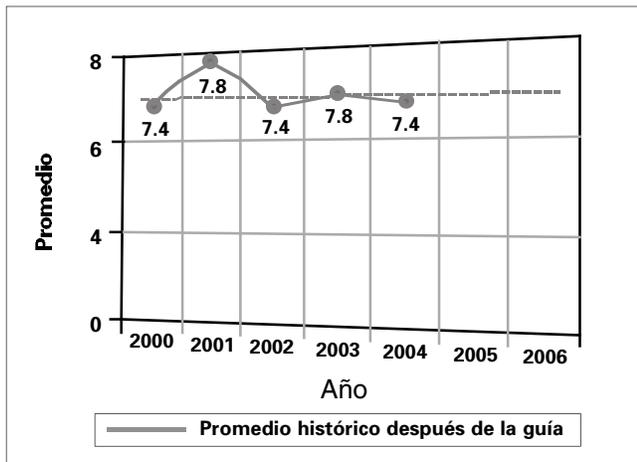
Cabe señalar que durante estos cuatro periodos, el trabajo, entusiasmo y dedicación de cinco directores de examen fue y sigue siendo la piedra angular de esta guía y de los resultados de la misma: la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE; el Dr. Eduardo Arana Rivera, del Hospital General de México de la SSA; el Dr. Francisco Ochoa Carrillo, del Instituto Nacional de Cancerología de la SSA; el Dr. Armando Martínez Ávalos, del Hospital Infantil de México de la SSA; y la Dra. Rocío Cárdenas, del Instituto Nacional de Pediatría de la SSA, todos ellos destacados oncólogos mexicanos.

El segundo corte lo hacemos a partir del año 2000, después de tomar la decisión de elaborar la guía, publicarla y entregársela a quienes iban a sustentar el examen ese año, a partir de este momento empezamos a encontrar variables importantes. El primer examen después de la guía de estudio nos dio como resultado un promedio que históricamente nunca habíamos podido alcanzar antes de esta estrategia, de 7.4, en este momento estamos por arriba del 7.5 de promedio; al mejorar prácticamente un dígito en el promedio, las expectativas a futuro son mucho mejores y, sobre todo, nos indica con claridad que la guía es un instrumento útil metodológicamente hablando como lo muestran las figuras 2 y 3; además de que esta estrategia se sigue en muchos países que evalúan a través de exámenes objetivos, tal vez sería muy fácil, como nos han dicho, importar las guías existentes, particularmente de Estados Unidos y elaborar los exámenes con base en ellas, pero considero que la Oncología Mexicana tiene la suficiente calidad para elaborar sus propios materiales de manera exitosa.

En el caso del *Board* de Medicina Interna en Oncología Médica, quien es la instancia que está certificando oncólogos en Estados Unidos el examen está elaborado para

**Cuadro 4.** Periodicidad y mecanismos de certificación.

	México	EUA
Periodicidad de la recertificación	Cada 5 años	De 7 a 10 años
Mecanismos de recertificación	Mediante <i>currículum</i> (24 consejos) o <i>currículum</i> y examen (22 consejos). El examen es una o varias de las versiones: escrito, oral o práctico.	Examen escrito y sólo dos de los 24 <i>boards</i> realizan examen oral.



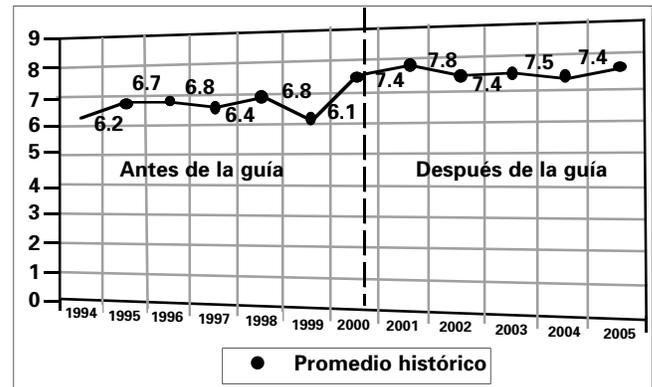
**Figura 2.** Comportamiento, tendencia y proyección del promedio de calificación después de la guía, 2000-2004.

evaluar la dimensión del conocimiento de cada candidato y el juicio clínico en aquellas áreas en las que un especialista oncólogo debe tener un elevado nivel de competencia, algunas de las preguntas requieren de la interpretación de material gráfico como radiografías o fotomicrografías de preparaciones histopatológicas, en el caso concreto de nuestro país los planes de estudio para la formación de oncólogos no contemplan una capacitación específica para la interpretación imagenológica, y mucho menos las histopatológicas, quienes las han realizado históricamente son los especialistas en el área como parte de los equipos médicos multidisciplinarios, aunque tal vez en el futuro algunas de éstas de carácter básico se pudieran incluir en la modalidad de examen oral que estamos preparando para el 2007.

### Descripción del examen escrito del CMO

El examen objetivo escrito está estructurado por 150 reactivos de opción múltiple, 100 de estos corresponden a conocimientos básicos generales de oncología y 50 al área de la subespecialidad correspondiente: oncologías médica, quirúrgica y pediátrica. Éstos evalúan conceptos y conocimientos teóricos sobre los temas seleccionados, que abarcan el cuarenta por ciento del examen, y el sesenta por ciento restante considera la aplicación práctica de los conocimientos y la toma de decisiones en un padecimiento oncológico específico a través de casos clínicos simulados para exámenes de opción múltiple.

Para estructurar el examen escrito, hemos analizado de manera puntual y permanente las condiciones epidemiológicas del cáncer en México de acuerdo con el Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM)<sup>9</sup> y su evolución, para que el examen guarde un equilibrio epidemiológico en cuanto a los conocimientos que debe tener el oncólogo mexicano, sobre todo porque tenemos una epidemiología variable en todo el territorio nacional, y de



**Figura 3.** Comparativo de promedio antes y después de la guía.

acuerdo con esta condición es como se diseña tanto el examen oral como el escrito.

El balance de la carga temática se lleva a cabo con preguntas acerca de los padecimientos con la mayor morbilidad, de la misma manera que lo establecen en los Estados Unidos, en el **Cuadro 5** se citan los criterios epidemiológicos para elaborar y balancear el examen de la *American Board of Internal Medicine in Medical Oncology*,<sup>3</sup> en donde se aprecia con claridad que 55% de las preguntas corresponden a neoplasias hematológicas, mama, tumores gastrointestinales y pulmón, esto según la morbilidad en Estados Unidos.

En el caso de México, lo hemos determinado con base en el RHNM de la manera siguiente: para oncologías médica y quirúrgica; cáncer cervicouterino, tumores ginecológicos, mama y tumores gastrointestinales, con 50%; neoplasias de pulmón, piel, próstata, hematológicos y sistema nervioso, entre otros, 20%; el 30% restante está dedicado a preguntas de oncología básica general. Para oncología pediátrica, la distribución es diferente, 50% lo dedicamos a las neoplasias hematológicas, del sistema nervioso central y a tumores mixtos; 20% a neoplasias diversas y menos frecuentes en niños, y el 30% restante, igual que a las otras dos subespecialidades (**Cuadro 6**).

### Descripción de los resultados del examen

Este estudio de seguimiento se ha realizado a lo largo de trece años, es decir, desde el primer examen aplicado por el CMO en 1994, a la fecha han solicitado presentar el examen 751 oncólogos, de los cuales 75% lo han aprobado (561), 22% no lo han aprobado (165) y 3% se han inscrito y no se han presentado (25), la mayoría de ellos sólo se ha presentado a la prueba escrita y ya no se presenta a la oral, estos datos incluyen a las tres subespecialidades (**Figura 4**).

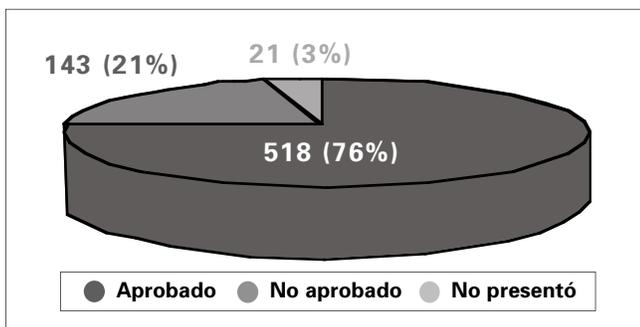
Si se desglosa área por área, observamos lo siguiente: se han inscrito 174 oncólogos médicos, de los cuales han aprobado 121, no han aprobado 40 y no se han presentado 3; en el caso de los oncólogos quirúrgicos, han sustentado el examen 485, lo han aprobado 363, no han aprobado 100, y

**Cuadro 5.** El American Board of Internal Medicine in Medical in Medical Oncology.

Cobertura temática	
Categoría primaria	Porcentaje
Neoplasia hematológica	21.0
Tumores de mama	14.0
Tumores gastrointestinales	10.0
Tumores de pulmón	10.0
Tumores genitourterinos	8.0
Tumores ginecológicos	8.0
Farmacología	8.0
Tumores de hueso y tejidos blandos	4.0
Tumores de cabeza y cuello	3.5
Tumores de sistema nervioso central	3.5
Tumores endocrinológicos	3.0
Tumores de piel	9.0
Varios	5.0
<b>Total</b>	<b>100.0</b>

no se han presentado 22; de los oncólogos pediatras, lo han solicitado 102, lo han aprobado 77 y no lo han pasado 25. Aquí llama la atención que a lo largo de los trece años, ningún médico pediatra que haya solicitado el examen ha dejado de presentarse, a diferencia de las otras dos subespecialidades (Figuras 5 a 7).

Si se analizan los resultados, encontramos que el porcentaje de aprobación oscila entre un mínimo de 73.7%, correspondiente a Oncología Médica, y un máximo de 75.4% de Oncología Pediátrica, haciendo un promedio de 74.6%. Al no contar con datos iguales o semejantes en todos los consejos de especialidad, no podríamos establecer cuál es la media de aprobación a nivel de todas las especialidades; sin embargo, desde el punto de vista pedagógico, para un examen de estas características, el tener el promedio que se obtuvo en las tres subespecialidades oncológicas analizadas, nos ubica en el rango de "aceptable", sobre todo si lo comparamos con la media nacional del índice de eficiencia terminal en la licenciatura en medicina que es de



**Figura 4.** Resultados del total de solicitudes de certificación en 12 años.

**Cuadro 6.** Consejo Mexicano de Oncología.

Cobertura temática del examen de oncología médica y quirúrgica	
Tema	Pocentaje
Cáncer cervicouterino	12.0
Tumores de mama	8.8
Tumores gastrointestinales	11.3
Tumores genitourinarios	8.8
Tumores ginecológicos	12.7
Biología molecular del cáncer	11.3
Tumores de pulmón	6.9
Tumores de hueso y tejidos blandos	6.9
Neoplasia hematológica	3.1
Tumores de cabeza y cuello	3.8
Tumores endocrinos	9.5
Tumores de piel	3.1
Tumores de sistema nervioso central	6.9
Varios	1.9
<b>Total</b>	<b>100.0</b>

52%,<sup>10</sup> y si además tomamos en cuenta que entre el promedio más alto y el más bajo sólo hay 1.7% de diferencia.

Se observa que el comportamiento de las cifras de aprobados y no aprobados es irregular en cada promoción; sin embargo, existe una tendencia a elevar el índice de aprobación. Aquí vale la pena hacer mención que hasta el año 2000 la calificación mínima aprobatoria para este examen era de 6.0. Haciendo un análisis de las calificaciones obtenidas por los sustentantes, particularmente en la versión escrita, observamos que el rendimiento de las mismas era muy bajo y que el aprobar un examen de estas características, cuyo compromiso social es muy alto, y que mantener la calificación mínima de 6.0 era muy baja y no corresponde plenamente al objetivo de la certificación, por lo que este análisis fue sometido al pleno del CMO y se tomó la decisión de ir incrementando año con año la calificación mínima aprobatoria en punto cinco décimas, hasta llegar a la calificación global (promedio de los dos exámenes) mínima aprobatoria de ocho. Para apoyar esta iniciativa fue que a partir del año 2001 se publicó una guía para la presentación del examen a sugerencia del asesor académico, como ya fue señalado en párrafos anteriores. Sabemos que el uso de guías de estudio para examen como la que hemos desarrollado en el CMO son controvertidas. Hay quienes piensan que al tener una guía de la que se extraen las preguntas facilita al sustentante de un examen la aprobación del mismo, y hay quienes pensamos que una guía constituye un instrumento pedagógico de carácter orientador cuya función es facilitar al sustentante de un examen como el que aplicamos, conocer las áreas, así como la manera en la que se le harán cuestionamientos sobre su proceso formativo como oncólogo.

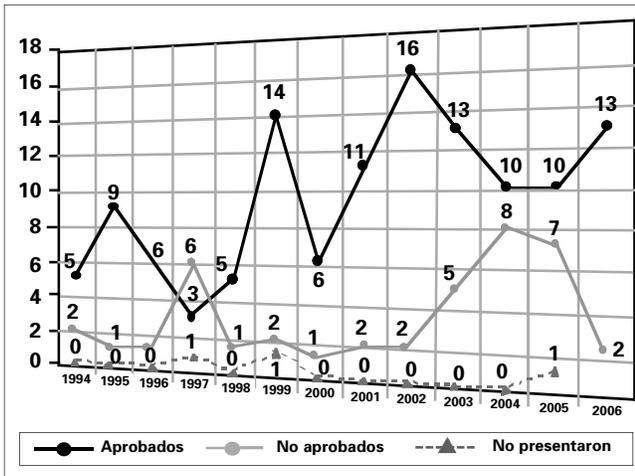


Figura 5. Resultados históricos del Examen de Certificación Oncología Médica 1994-2006.

Durante toda su formación, el oncólogo mexicano es sometido a diferentes formas de evaluación, algunas de ellas estandarizadas como son los exámenes escritos que aplica la División de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México, de quien depende el programa académico, y otras dependen de los criterios y métodos establecidos por los tutores de la institución formadora. Desde el inicio de la conformación de los consejos de especialidad, uno de los objetivos es "certificar y recertificar la preparación de quien proporciona atención especializada", y cada consejo, como ya lo señalamos, elige cuál es la mejor metodología para dar cuenta de este objetivo, por lo que el CMO en sus inicios retomó la experiencia de los consejos existentes para cumplir con esta función; con el tiempo, los resultados y su análisis, podemos sustentar que el uso de la guía ha traído beneficios directos para que el Consejo realice de la mejor manera una de sus funciones sustantivas y, por otro lado, hemos logrado una evaluación más equitativa. Las calificaciones obtenidas en los exámenes escritos nos indican que la existencia de la guía sólo mejora el rendimiento académico y de ninguna manera parece obsequiar una mejor calificación. Con este fin, se realizó un análisis estadístico (prueba de t-Student) con los resultados del examen escrito, que permitiera determinar si existía o no una diferencia significativa en las calificaciones obtenidas antes y después del uso de la guía. Los resultados encontrados muestran que antes de su uso, el promedio obtenido era de 6.1 y después de ella, de 6.9. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Figura 8).

Estos resultados nos permiten justificar dos decisiones importantes que tomó el CMO en los diferentes momentos: el primero, al promover y elaborar una guía para la presentación del examen, independientemente de la controversia que existe sobre el uso de estos "documentos pedagógicos de carácter orientador cuya función es facilitar la tarea

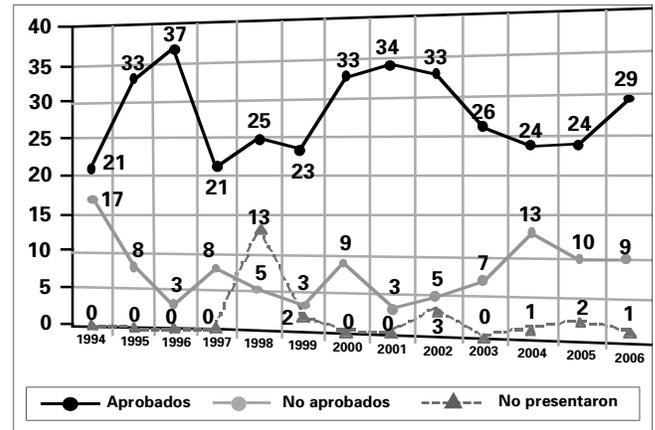


Figura 6. Resultados históricos del Examen de Certificación Oncología Quirúrgica 1994-2006.

de la evaluación del proceso educativo", como lo señala A. de la Orden Hoz en Función y características de las guías didácticas, ya que esta diferencia significativa propició subir prácticamente un dígito el rendimiento académico en el examen escrito, lo que llevó a tomar la segunda decisión, incrementar el corte mínimo de aprobación a 8.0, ya que con la suma del examen oral, que siempre es en promedio más alto que el escrito, el alumno alcanza con mayor facilidad este puntaje.

### Impacto social de la formación y certificación de oncólogos en México

Otro objetivo de los consejos de especialidad ha sido, desde sus inicios, "promover la fundación de consejos, ya que en México no existía un organismo que certificarlos conocimientos y destrezas de los médicos para ejercer determinada especialidad y vigilara su desarrollo profesional"; siguiendo este objetivo, el CMO promueve la formación, certificación y recertificación de más oncólogos para nuestro país.

Como es de todos conocido, México es un país densamente poblado, con un grado de dispersión poblacional muy alto, con distribución desigual de médicos especialistas concentrados en las grandes ciudades, con importantes rezagos en la educación para la salud y la promoción de la misma desde las edades tempranas, estándares cada vez más altos en la esperanza de vida, serias limitaciones en la cobertura de servicios de salud especializados a pesar de los esfuerzos realizados últimamente, con la apertura de nuevos centros oncológicos estatales, características que nos colocan en condiciones similares en morbilidad de neoplasias malignas a los países desarrollados, pero muy lejos en la mortalidad, principalmente de aquellas neoplasias que son prevenibles y curables en etapas tempranas como el cáncer cervicouterino y de mama.

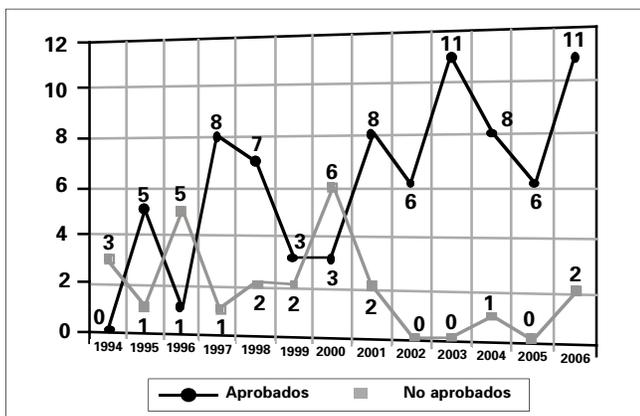
Analizando los registros del CMO y el CMR, observamos que el número de oncólogos en general es insuficiente y que

**Cuadro 7.** Distribución de oncólogos certificados por entidad federativa.

<b>Región Centro</b> Datos hasta agosto 2006					
<b>Entidad Federativa</b>	<b>O.O.</b>	<b>O.M.</b>	<b>O.P.</b>	<b>O.R.<sup>19</sup></b>	<b>Total</b>
Estado de México	38	9	11	5	63
DF	939	79	45	12	405
Veracruz	21	4	2	8	35
Puebla	27	6	3	4	40
Michoacán	28	2	2	-	32
Hidalgo	6	1	-	-	7
Morelos	9	1	1	-	11
Querétaro	4	-	-	1	5
Tlaxcala	2	-	-	-	2

**Población total: 43,831,092**      **Total de oncólogos: 600**  
**Tasa: 73,051 hab/oncólogo certificado**

Fuente INEGI 2005



**Figura 7.** Resultados históricos del Examen de Certificación Oncología Pediátrica 1994-2006.

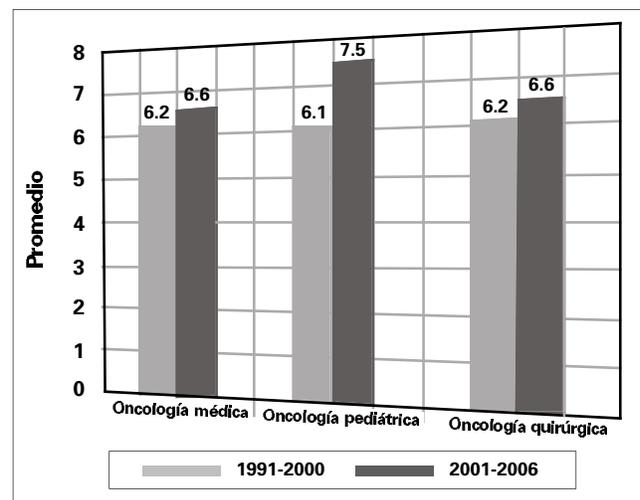
más de 75% se concentra en tan sólo cinco entidades federativas del país: Distrito Federal, Jalisco, Estado de México, Nuevo León y Puebla. Como respuesta a tal situación, consideramos importante dar a conocer el número de oncólogos, médicos, quirúrgicos, pediatras y radioncólogos certificados vigentes que existen en nuestro país, y particularmente cómo están distribuidos a lo largo del territorio nacional; cabe señalar que existe un subregistro, esto debido a que no todos los oncólogos que han obtenido un diploma con reconocimiento universitario nacional o internacional han solicitado su certificación a través del CMO o el CMR, otros no han aprobado el examen y algunos más no se han recertificado.

Para fines prácticos de este estudio, dividimos a la República Mexicana en cuatro regiones: Región Centro, con nueve entidades federativas; Bajío con cinco; Norte, con once; y Sur con siete. La región con mayor densidad de población es la del Centro (**Cuadro 7**) con 43,831,092 habi-

tantes y también la que más oncólogos certificados ubica con 600, de los cuales casi 62% (374) son quirúrgicos, 17% (102) médicos, casi 11% (64) pediatras y el 10% (60) restante, radioncólogos. La siguiente región, de acuerdo con su densidad de población, es la Norte con 23,326,017 habitantes (**Cuadro 8**) y segunda en número de oncólogos con 164; de éstos, 47% (77) son quirúrgicos, 23% (38) médicos, 8% (13) pediatras y 22% (36) radioncólogos. La tercera región en densidad de población es la Sur con 15,554,997 habitantes (**Cuadro 9**), sin embargo, es la región que menos oncólogos certificados tiene con un total de 64 en las cuatro subespecialidades, de las cuales, más del 62% (40) son quirúrgicos, 17% (13) médicos, 11% (7) pediatras y poco más de 9% (4) son radioncólogos. La cuarta región en densidad de población es el Bajío con 14,771,306 habitantes (**Cuadro 10**), pero al mismo tiempo, es la tercera en número de oncólogos; 154, de los cuales, casi 58% (89), son quirúrgicos, poco más de 16% (25), médicos, 11% (18), pediatras y poco más de 14% (22) son radioncólogos.

De los 982 oncólogos registrados en este estudio, la subespecialidad que mayor número de oncólogos certificados tiene es el área quirúrgica con casi 59% del total (580); la segunda es el área médica con poco más de 18% (176); la tercera es radioncología, con casi 13% (124) y; finalmente, con un poco más de 10% (102) tenemos a pediatría.

Para decir con certeza que el número de oncólogos del país es insuficiente, particularmente los médicos, pediatras y radioncólogos, basta con ver nuestras cifras de población total. De los 103,263,388 habitantes registrados en el censo de población más reciente, publicado por el INEGI 2000-2005, poco más de 67% es población mayor de 15 años (69,426,113) susceptible de ser atendida por tres de las cuatro subespecialidades, y más de 32% son población menor a 15 años (33,837,275) susceptible de ser atendida por una sola especialidad.



**Figura 8.** Análisis estadístico de los resultados del examen escrito en tres subespecialidades oncológicas.

En el cuadro de la Región Centro se puede observar que el DF es la entidad federativa que tiene el mayor número de oncólogos certificados, y la de mayor equilibrio entre oncólogos quirúrgicos, médicos, pediatras y radioterapeutas. Es muy interesante ver que hay estados de la República Mexicana en donde no hay oncólogos pediatras o radioncólogos, y tampoco llega a haber oncólogos médicos registrados en el Consejo. Se hace hincapié en que las cifras a las que se hace referencia corresponden siempre a médicos oncólogos registrados en el Consejo.

Bien, para esta Región Centro, el INEGI tiene registrados 43,831,092 habitantes para un total de 600 oncólogos certificados, lo que nos da una tasa de un oncólogo por 73,051 habitantes. En la Región del Bajío, los datos no son tan diferentes, estaríamos hablando que con cinco estados de la República y con 14,771,000 habitantes, tiene una tasa total de un oncólogo por 95,917 habitantes, y si se obtuviera específicamente la población infantil, la tasa sería diferente de acuerdo con las condiciones que tenemos con los oncólogos pediatras en México.

La Región Norte con once estados, como en muchas regiones norte de otros países, es una región privilegiada, con una población de 23,326,000 habitantes, y una tasa de un oncólogo por 142,231 habitantes. Y la Región Sur, la más pobre en esta distribución, con siete estados de la República y una población de 15,554,000 habitantes, tiene una tasa de un oncólogo por 243,031 habitantes, la tasa más baja en toda la República Mexicana.

### Reconocimiento

En nuestro país, como en muchos otros, la mayor parte de los cuerpos colegiados trabajan intensamente y su labor es eminentemente altruista. El Consejo Mexicano de Oncología no ha sido la excepción, como lo hemos visto en este trabajo, su labor, visión, compromiso, preocupación y ocupación quedan patentes a lo largo del análisis presentado en este documento.

Ser un Consejo joven respecto a la antigüedad de la

**Cuadro 8.** Distribución de Oncólogos Certificados por entidad federativa

<b>Región Bajío</b>					
Datos hasta agosto 2006					
<b>Entidad federativa</b>	<b>O.Q.</b>	<b>O.M.</b>	<b>O.P.</b>	<b>O.R.</b>	<b>Total</b>
Jalisco	44	15	13	12	84
Guanajuato	24	5	1	6	36
San Luis Potosí	10	1	3	2	16
Aguascalientes	7	2	1	1	11
Colima	4	9	-	1	7
<b>Población total: 14,771,3006</b>		<b>Total de oncólogos: 154</b>			
<b>Tasa: 95,917 hab/oncólogo certificado</b>					
Fuente INEGI 2005					

**Cuadro 9.** Distribución de Oncólogos Certificados por entidad federativa.

<b>Región Norte</b>					
Datos hasta agosto 2006					
<b>Entidad Federativa</b>	<b>O.Q.</b>	<b>O.M.</b>	<b>O.P.</b>	<b>O.R.</b>	<b>Total</b>
Nuevo León	16	14	5	15	50
Chihuahua	13	4	1	2	20
Tamaulipas	11	3	1	3	18
Sinaloa	5	3	3	3	14
Baja California	7	7	-	3	17
Coahuila	7	1	-	2	10
Sonora	7	2	3	5	17
Durango	3	1	-	1	5
Zacatecas	1	2	-	1	4
Nayarit	4	1	-	-	5
Baja California Sur	3	-	-	1	4
<b>Población total: 23,326,017</b>		<b>Total de oncólogos: 164</b>			
<b>Tasa: 142,231 hab/oncólogo certificado</b>					
Fuente INEGI 2005					

**Cuadro 10.** Distribución de oncólogos certificados por entidad federativa.

<b>Región Sur</b>					
Datos hasta agosto 2006					
<b>Entidad Federativa</b>	<b>O.Q.</b>	<b>O.M.</b>	<b>O.P.</b>	<b>O.R.</b>	<b>Total</b>
Chiapas	9	1	-	-	10
Oaxaca	9	1	1	2	13
Guerrero	5	-	2	-	7
Tabasco	7	1	1	2	11
Yucatán	8	7	3	2	20
Quintana Roo	-	-	-	-	-
Campeche	2	1	-	-	3
<b>Población total: 15,554,092</b>		<b>Total de oncólogos: 64</b>			
<b>Tasa: 243,031 hab/oncólogo certificado</b>					
Fuente INEGI 2005					

mayoría de ellos nos ha brindado la oportunidad de sentar las bases para un seguimiento puntual, desde su principal impulsora y primera presidenta, la Dra. Aura A. Erazo Valle (1992-1994), quien además tomó la decisión de incorporar el apoyo de una institución educativa para la certificación; el Dr. Sergio Rodríguez Cuevas (1994-1996); el Dr. José Athie Rubio (1996-1998), el ya citado Dr. Jaime G. de la Garza Salazar (1998-2000), el Dr. Alfonso Torres Lobatón (2000-2002), el Dr. Víctor Manuel Lira Puerto (2002-2004), el Dr. Rolando Ocampo Le Royal (2004-2006), y finalmente, el actual presidente, el Dr. Gilberto Solorza Luna (2006-2008), todos ellos profesionales que han seguido al pie de la letra

los objetivos de los consejos de especialidad, garantizando con ello la calidad que la sociedad demanda de los servicios de oncólogos certificados por el CMO y, desde el punto de vista, de los autores han ido más allá innovando la manera en la que este Consejo evalúa, apoyándose en una institución educativa de prestigio nacional internacional como es la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por la vía de una de sus dependencias multidisciplinarias la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI), quien de manera conjunta con las mesas directivas de cada periodo y los directores de examen hemos acordado la estructuración de los exámenes.

Debemos destacar por otro lado, que la tarea de elaborar preguntas no ha sido fácil y la inversión del tiempo dedicado a ello por todos los colaboradores de las guías es digna de reconocer, ya que el dominio de un tema no garantiza saber estructurar una buena pregunta de opción múltiple; muchos de estos destacados profesionales tomaron un curso intensivo y consultaron una guía elaborada *ex profeso* por la FESI-UNAM para la elaboración de reactivos.

Otro elemento importante de reconocer es la intervención de una institución educativa en el proceso de estructuración y calificación de las pruebas realizadas; ningún miembro de la Mesa Directiva interviene en los resultados de las dos variables de exámenes que se aplican, garantizando una total transparencia y equidad en los resultados, independientemente de la institución de salud en que se hayan formado los sustentantes.

Finalmente, me parece justo reconocer el compromiso, la calidad moral y académica de todos y cada uno de los que han participado en este proceso de certificación, con lo que han contribuido de manera determinante en elevar la calidad del ejercicio de la oncología en nuestro país.

### Conclusión

La certificación en México sigue siendo hasta la fecha un proceso de calidad moral, que recae en cuerpos colegiados de pares y con carácter no lucrativo, con libertad en la toma de decisiones a lo interno, con alta motivación para que la calidad de los médicos especialistas del país esté sustentada en procesos académicos con alto apego a procesos de evaluación consistentes.

A pesar de los largos tiempos transcurridos para la organización de cuerpos federados que puedan dar cuenta de la calidad de nuestros médicos especialistas, los mecanismos impulsados en nuestro país por los consejos de especialidad, particularmente el CMO, representan modelos independientes de los que se hacen en otros países y guardan una congruencia con nuestras dinámicas educativas, epidemiológicas, sociales y políticas.

Los resultados obtenidos a lo largo de los 15 años de su existencia y apegados a su quehacer fundamental de certificar y recertificar a oncólogos de tres subespecialidades, se

ha ocupado de tomar decisiones trascendentales y tomando en cuenta los bajos rendimientos de los examinados, ha buscado de manera objetiva y sin bajar la calidad del proceso, mecanismos que apoyen y resuelvan los retos que representan los pobres resultados, sin recurrir a estrategias que sólo maquillan cifras, como sería calificar bajo campana de Gaos.

La distribución de oncólogos no dista de ser diferente a la que otros especialistas tienen en México, todos ellos concentrados en las grandes ciudades del centro y norte del país y con gran inequidad, particularmente en la región sur de nuestro país, la que menor desarrollo económico tiene y, por consecuencia, su morbimortalidad de cáncer en etapas avanzadas es cada vez más preocupante, en particular cervicouterino y mama. Las subespecialidades de oncología pediátrica y mayormente en radioncología son las que menor número de profesionales tienen y con mayor desproporción.

A pesar de que el CMO ha cumplido a cabalidad y superado los objetivos para los que fue constituido, hoy día, la motivación para formar más oncólogos y que éstos se distribuyan en las zonas desprotegidas, no ha dado los resultados esperados; sin embargo, sigue realizando esfuerzos en estrecha vinculación con la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO) para que a través de las reuniones Nacionales y Regionales que se realizan se promuevan cursos intensivos para médicos no oncólogos y, particularmente, para estudiantes de medicina de los últimos años, ya que en la mayoría de las 85 escuelas y facultades de esta carrera a lo largo del país, no se imparte la materia de oncología como parte del plan de estudio. Esta estrategia, además del gran mercado de trabajo que tienen los oncólogos y la morbimortalidad en muchas regiones de nuestro país, estimulará con toda seguridad el estudio de la oncología en cualquiera de sus cuatro variedades.

Finalmente, hemos sido testigos del incremento, aunque no el suficiente, de la apertura de centros estatales de atención oncológica equipados con tecnología de vanguardia, pero con insuficiencia de personal altamente capacitado para la gran tarea de provocar una transición epidemiológica como la quisiéramos ver: morbilidad como en los países desarrollados, pero con mortalidad baja debido a mejor educación y promoción de la salud y, como consecuencia, mayor posibilidad de proporcionar tratamientos oportunos.

### Agradecimientos

Dr. Armando Fernández Orozco, *Presidente del Consejo Mexicano de Radioterapia.*

Sra. Guadalupe Gómez Lozada, *Secretaria particular del Director de la FES Iztacala, por su apoyo logístico para integrar la información.*

Señorita Guadalupe Palacios Viveros, *Secretaria del CMO, por su apoyo para el manejo y actualización de la información solicitada.*

**Referencias**

1. Archivos del C.M.O.
2. V. M. Espinoza de los Reyes. (2004). La Academia Nacional de Medicina de México y la Certificación de los Especialistas para los Consejos de Especialidades Médicas. México.
3. American Board of Internal Medicine, "Promoting Excellence in Health Care". <http://www.abim.org/cert/index.shtm>
4. Minutas de Acuerdo del CMO (2003).
5. American Board of Obstetrics and Gynecology, "First in women's Health". <http://www.abog.org/cert/cert.html>
6. J. P. Herberos. (2005). Libro Blanco Titulación Medicina. Diseño de planes de estudio y Títulos de Grado. Granada, España.
7. Medical Oncology Status in Europe Survey (Moses) Phase II. (2006).
8. Base de datos del examen de CMO de la UNAM - FESI - CMO
9. RHHMO2 Compendio de Cáncer. (2002).

10. UNESCO. (2005). Observatorio de la Educación Superior en América Latina y el Caribe. DESERCIÓN Y REPITENCIA EN LA EDUCACIÓN SUPERIOR EN MÉXICO. Alejandra Romo López, Pedro Hernández Santiago. México.

11. Comunicado Número 087/06. 24 de Mayo 2006. Aguascalientes, Ags.

12. Base de datos del C.M.R. (Consejo Mexicano de Radioterapia).

**Literatura consultada**

A. Gao, Y., & Zhu, W. (2003). The Angoff method and its extensions for setting cut-off scores. Paper presented at the national convention of American Alliance of Health, Physical Education, Recreation and dance, Philadelphia, PA.

*\*Esta cita es referente a la aplicación del método Angoff, que incluye a su vez el método de jueces.*

B. Contreras, O. y Del Bosque D.E. (2004). Aprender con estrategia; desarrollando mis inteligencias múltiples. Edit. Pax. México.

# Análisis clínico evolutivo a largo plazo (15 años) de diez pacientes con leucemia de células pilosas en una sola institución

*Clinical analysis follow up to long time (15 years) of 10 patients with hairy-cell leukaemia at a single institution*

Delgado-Lamas José Luis,<sup>1</sup> Garcés Ruiz Óscar Miguel,<sup>1</sup> Flores-Márquez M R,<sup>2</sup> Delgado-Chávez Raúl

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Anatomía Patológica<sup>2</sup> Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

## Resumen

Se informa de un grupo de pacientes con leucemia de células pilosas atendidos en un periodo de 20 años (1985-2004) en una sola institución.

Se presentan las manifestaciones clínicas y los datos físicos que obligaron a buscar en sangre periférica y en estudios de aspirado y biopsia de médula ósea, las células pilosas características. Estas fueron sometidas a la tinción de fosfataza ácida y tratamiento con sales de tartrato para decolorarlas; la resistencia al procedimiento asegura la entidad y elimina en forma diferencial otras posibilidades.

Se señalan los tratamientos recibidos con alquilantes y esplenectomía como procedimientos paliativos, utilizados como de elección en su momento. El uso de interferón alfa en su época y la utilización de cladribina (leustatinR) como tratamiento en los últimos cinco pacientes atendidos.

Se realiza la curva de supervivencia para todo el grupo y para los que obtuvieron respuesta completa.

Se discute el diagnóstico diferencial de las entidades que pueden confundir esta enfermedad y otras condiciones descritas recientemente.

**Palabras clave:** células pilosas, largo plazo, institución única.

## Abstract

*It is informed a hairy-cell leukaemia patients group attended on a 20 year period (1985-2004) at a single institution.*

*We present clinical manifestations and physical data that force to search features of hairy cells in peripheral blood, bone marrow aspiration, and biopsy. These cells were stained on phosphate acid and treated with tartrate salts for decoloration. Resistance to these procedure assure the entity and eliminate other possibilities.*

*We indicate treatments received with alkylating agents and splenectomy as palliative procedures, used as first election treatment at time occurred. It was used Interferon alpha at eighies and Cladribina (LeustatinR) in last 5 attended patients.*

*It was made a survival curve for the entirely group and those who had a complete response to treatment. It is discussed differential diagnosis of confusing entities of disease and other recently described conditions.*

**Key words:** hairy-cells, long-term, single institution.

## Introducción

La leucemia de células pilosas es una enfermedad infrecuente. Fue descrita en 1958 por Borouncle y colaboradores;<sup>1</sup> ocupa el 2 a 3% de las leucemias del adulto en Estados Unidos.<sup>2</sup> En México se ha informado con menor frecuencia y es más común en el norte del país.<sup>3</sup> La mediana de presentación es a los 50 años y se presenta 4 a 5 veces más en los hombres que en las mujeres.

**Solicitud de sobretiros:** LUMAE Serv. Med. Espec. A.C." Belisario Domínguez y Sierra Morena Col. Independencia, Guadalajara Jalisco. Tel: 013336170060, FAX 013336155576 E-mail: delgado\_lamas2002@hotmail.com/

Debido a que tiene marcadores de linfocitos "B" activados, se ha supuesto su origen en la expansión clonal de este compartimiento y su contrapartida normal se semeja a las células monocitoides de la zona marginal del folículo linfóide ganglionar o esplénico.<sup>4</sup>

La tríada diagnóstica consiste en pancitopenia, esplenomegalia y presencia de células pilosas circulantes en sangre periférica y médula ósea.

La pancitopenia ocurre en la mitad de los pacientes y, la otra mitad, tienen una mezcla de citopenias, por lo que las manifestaciones clínicas corresponden a anemia, con fatiga

y cansancio, sangrado por trombocitopenia e infecciones oportunistas del tracto respiratorio debido a la disfunción de granulocitos y de la inmunidad celular.

La esplenomegalia ocurre en 90% de los casos y en la cuarta parte de ellos suele ser de gran tamaño, puede acompañarse de adenopatías hasta en una tercera parte de los casos.<sup>5</sup>

Finalmente, los frotis de sangre periférica muestran linfocitos con citoplasma escaso, azul-grisáceo, y prolongaciones pequeñas que semejan “pelos”; su inmunofenotipo corresponde a linfocitos “B” CD19, CD20, CD22, CD25, CD11c y CD103.<sup>6,11</sup> El estudio puede hacerse de sangre periférica o de médula ósea. Es frecuente que no se logre tomar una cantidad suficiente de aspirado, ya que la gran cohesión de estas células imposibilita su extracción, por lo que es necesario realizar biopsia de hueso que muestra un patrón característico de células rodeadas de un halo claro, en un ambiente fibroso, a veces hipocelular, con escaso tejido hematopoyético.

Una característica peculiar de estas células es que, en 100% se tiñen con la fosfatasa ácida y no se decolora cuando se les agrega sales de tartarato, por lo que estas pruebas son de valor diagnóstico en los leucocitos de sangre periférica.<sup>7</sup>

En este informe presentamos la experiencia clínica con 10 pacientes con esta variedad de leucemia, atendidos durante 20 años, su presentación, tratamiento, respuesta y evolución a largo plazo.

### Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente los casos registrados con esta variedad de leucemia y los datos publicados por nosotros en forma de resumen en el libro anual de congresos de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología A.C., del Departamento de Hematología del Centro Médico Nacional de Occidente, de 1985 a 2004. Se tabularon los datos generales, la forma de presentación clínica y de laboratorio, y se hizo hincapié en los datos que permitieron el diagnóstico definitivo. En los primeros cinco casos, lo que nos permitió asegurar el diagnóstico y, en consecuencia, proporcionar el tratamiento fueron: el cuadro clínico sugestivo, la edad y manifestaciones físicas, la morfología de sangre periférica, de médula ósea y la biopsia de hueso teñidos con Wright-Giemsa, así como la prueba citoquímica de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP: por sus siglas en inglés), de acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional para Estandarización en Hematología.

Los últimos cinco casos fueron susceptibles de estudiarse con inmunofenotipo por citometría de flujo e inmunohistoquímica en la biopsia de hueso,<sup>6,11</sup> lo que ayudó a definir el diagnóstico. La biopsia de hueso fue tomada en forma única, de la cresta ilíaca posterior con aguja de Jamshidi y fijada en formol al 10% en buffer de fosfatos, con descalcificación mínima para teñir con hematoxilina y eosina, para observar

el detalle citológico, y con tinción de Gomori para fibras de reticulina. Al menos 10 campos microscópicos de aumento intermedio 40X fueron analizados para la valoración citológica y cuantitativa de las células pilosas.

Los tratamientos iniciales fueron muy diversos con terapia citotóxica a base de los alquilantes ciclofosfamida y clorambucil y esteroides, además de esplenectomía como en ese entonces estaba descrito como el tratamiento de elección.<sup>8</sup> A partir de 1990, la disponibilidad del interferón alfa-2a y alfa 2b permitió utilizarlos como primera línea de tratamiento a la dosis de 2-4 millones de unidades por vía subcutánea, tres veces a la semana.<sup>9</sup> A partir de 1995 y hasta la fecha, la disponibilidad de la 2-clorodeoxiadenosina (Cladribine; LeustatinR CILAG),<sup>10</sup> un análogo nucleósido clorinado de las purinas, a la dosis de 0.1 mg/kg de peso, por día, en solución salina al 0.9%, en infusión continua de 7 días, se considera como el tratamiento de elección, ya que otros fármacos como la 2-deoxicoformicina (pentostatina) y el anticuerpo monoclonal anti-CD22 no se utilizaron.<sup>12, 13</sup>

Finalmente, después de una observación prolongada de más de quince años, se tabuló la supervivencia de todos los integrantes del grupo, en curvas de Kaplan y Meier, por un lado y, en la misma gráfica, los casos en que se obtuvo respuesta completa.

### Resultados

Se identificaron ocho hombres y dos mujeres, entre 40 y 74 años de edad, con una mediana de 50 años. El tiempo medio antes del diagnóstico fue de cuatro meses y varió de 3 a 20 meses. Nueve de estos 10 tenían pancitopenia, valor medio de hemoglobina de 7.5 g/dL (rango de 5 a 10 g/dL), leucopenia de 3200/μl como mediana (rango de 800 a 7500 leucocitos /μl). La cuenta plaquetaria varió de menos de 10 000 /μl a 56 000/μl, con una mediana de 28 000/μl. Cinco de estos, 10 pacientes tuvieron fiebre alta mayor de 38.5°C, con sudoración nocturna de carácter remitente al momento del diagnóstico, y siete de estos 10 habían perdido peso en un valor promedio de 8 kg. Cinco de 10 tenían esplenomegalia fácilmente detectable, ya que el tamaño del bazo era suficiente para ser identificado. Ningún bazo registró tamaño mayor a 10 cm abajo del borde costal izquierdo, y los otros 5 pacientes tuvieron el bazo más pequeño e identificable a la inspiración profunda, a la percusión o aumentado de tamaño de acuerdo con el estudio ecográfico o gammográfico (**Tabla 1**).

El procedimiento diagnóstico más frecuente fue la identificación morfológica de las células pilosas en sangre periférica y en médula ósea, células de tamaño mediano, de 1.5 a 2 veces el de un eritrocito, con citoplasma escaso, azul grisáceo, con prolongaciones finas irregulares alrededor de la membrana, núcleo excéntrico o central, con cromatina condensada, sin nucleolo. En todos los casos se identificó que fueran positivas a la fosfatasa ácida y en dos no se pudo

**Tabla 1.** Características, manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de leucemia de células pilosas.

Hombres	8 /10
Edad (años)	50 (rango: 40-74)
Tiempo de evolución al diagnóstico (meses)*	4 (rango: 3-20)
Anemia	10/10 (100 %)
Anemia grave <7.0g/dL	6/10 (60 %)
Neutropenia < 500 /UL.	6/10 (60 %)
Células pilosas circulantes	6/10 (60 %)
Trombocitopenia grave < 20,000	7/10 (70 %)
Sangrado extenso piel y mucosas	4/10 (40 %)
Fiebre con o sin sudoración	7/10 (70 %)
Pérdida de peso >10%	7/10 (70 %)
Infección de vías aéreas sup.	3/10 (30 %)
Infección de vías aéreas bajas	3/10 (30 %)
Infección de tubo digestivo	2/10 (20 %)
Esplenomegalia mayor de 6 cm	5/10 (50 %)

\*Tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones y el diagnóstico final.

realizar la prueba de resistencia al tartrato por motivos logísticos (falta de reactivo, falta de personal, etc.) como se concentran en la **Tabla 2**

Como puede observarse, el procedimiento diagnóstico más frecuentemente utilizado a lo largo de los años que cubre esta revisión, es la identificación de células linfoides o monocitoides, con prolongaciones citoplásmicas pequeñas, en sangre periférica o en el aspirado y biopsia de médula ósea. Esta última, siempre en estrecha comunicación con el anatomopatólogo, que tiene en la actualidad varias alternativas diagnósticas.

Dada la edad de los pacientes y la presencia de comórbidos asociados con la enfermedad que seguramente contribuyeron a la calidad de vida por los tratamientos administra-

**Tabla 2.** Diferentes formas de obtener el diagnóstico en 10 casos de leucemia de células pilosas.

Identificación de células pilosas en sangre periférica	6/10 (60 %)
Identificación de células pilosas en aspirado y/o biopsia de médula ósea	10/10 (100 %)
Identificación de fosfatasa ácida positiva	10/10 (100 %)
Identificación de fosfatasa ácida resistente al tartrato	8/10 (80 %)
Identificación de inmunofenotipo anormal en médula ósea	3/5 (60 %)
Médula hipocelular por tratamientos citotóxicos recibidos	4/10 (40 %)
Necesidad de más de dos biopsias para confirmar el diagnóstico	4/10 (40 %)
Estudio histológico del bazo, confirmando la enfermedad	3/4 (65 %)

dos para su enfermedad neoplásica, resultó que tres de los 10 pacientes eran diabéticos, con tratamiento dietético e hipoglucemiante oral. Seis de ellos eran hipertensos y ocho cursaban con algún proceso infeccioso viral o bacteriano (seis de vías aéreas y dos de tubo digestivo), lo que nos da una idea de la combinación de condiciones que tuvieron que atenderse antes de iniciar el tratamiento específico en la época en que fueron tratados. De los estudios de laboratorio anormales identificados (ocho tenían pruebas de funcionamiento hepático), en cuatro, las pruebas anormales fueron la elevación de la fosfatasa alcalina (dos veces arriba de su valor máximo), la elevación de las bilirrubinas, sobre todo la directa (al doble de su valor máximo), la reducción del valor de la albúmina por debajo del límite inferior normal de 3.0 g/dL, con elevación de transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxaloacética que nunca fueron mayores de tres veces de su valor normal. Los otros cuatro pacientes tenían valores de laboratorio normales.

En cuanto al tratamiento, y de acuerdo con la época en que fueron identificados los primeros cinco casos, éstos fueron tratados con ciclofosfamida y clorambucil, con dosis de esteroides de 0.5 a 1.0 mg/kg de peso, suficientes para reducir las manifestaciones de sangrado y la manifestación febril de la neoplasia. Cuando hubo falta de respuesta en los primeros meses de tratamiento, se propuso la realización de la esplenectomía. Esto ocurrió en tres de los pacientes, una mujer y dos varones; estos dos últimos fallecieron por sepsis postesplenectomía, después de tres a seis semanas de la cirugía. En el estudio histopatológico del bazo se confirmó la presencia de la enfermedad. Una paciente mujer respondió parcialmente a los tratamientos citotóxicos, así como la paciente esplenectomizada; ambas se abandonaron el estudio después de año y medio de seguimiento.

De los siguientes cinco pacientes, tres iniciaron tratamiento con dosis altas de interferón alfa a dosis de 2-4 millones de unidades cada tercer día, por 3 meses a 2 años, utilizando fármacos antipiréticos, como el acetaminofén o el naproxeno, para los efectos indeseables. Antes de los seis meses, dos de ellos presentaron manifestaciones de toxicidad grave debida al interferón: un paciente presentó vasculitis leucocitoclástica extensa en tronco y extremidades inferiores, y el otro, alteraciones psiquiátricas. Por estas razones, ambos decidieron continuar la terapia con 2-clorodeoxiadenosina (LeustatinaR). El tercer paciente recibió el interferón por casi 20 meses, con lo que logró una remisión completa de más de 15 meses de duración, aunque finalmente tuvo una recaída y también cambió al tratamiento de elección, el cual se le administró, como a los anteriores, a la dosis de 0.1 mg/kg diario, por siete días, en infusión continua por vía intravenosa.

Los últimos dos pacientes recibieron la 2-clorodeoxiadenosina en forma inmediata después de reconocerse la enfermedad. Uno de ellos fue tratado por casi dos años

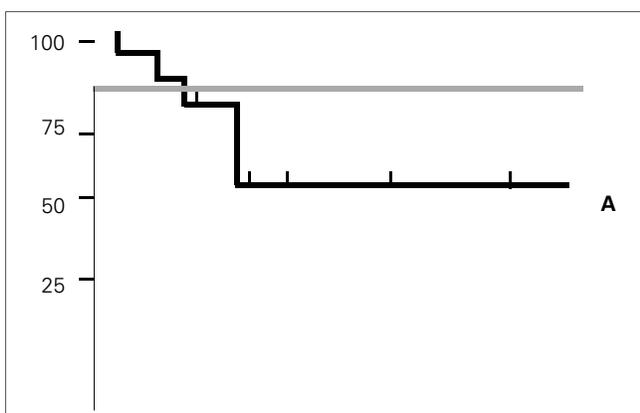
como leucemia linfocítica crónica, presentándose múltiples eventos infecciosos broncopulmonares que requirieron hospitalización.

Se confirmó la remisión completa en los cinco: en tres de manera directa; en dos, de forma indirecta.

Nos referimos a una forma directa cuando se realizó estudio de biopsia de médula ósea en busca de enfermedad residual y normalización de la población hematopoyética de manera cuanti y cualitativa. En dos pacientes, la desaparición de la esplenomegalia clínica y gammográfica contribuyó a confirmar la respuesta al tratamiento.

La forma indirecta de confirmar la respuesta completa fue la observación de mejoría en las manifestaciones clínicas, normalización de los valores hemopoyéticos, desaparición de las células anormales circulantes y la esplenomegalia al cabo de las siguientes ocho semanas después de terminado el tratamiento. Estos pacientes, por razones personales, declinaron la realización de una nueva toma de médula ósea.

De tal forma que los últimos cinco pacientes han permanecido en remisión completa por periodos de 4 a 15 años, con una mediana de 9 años, después del tratamiento con el inhibidor de purinas.



**Gráfica 1 A.** Tiempo de supervivencia de todo el grupo. Supervivencia de los pacientes tratados con Claridibine. (Método de Kaplan Meier).

## Discusión

El tratamiento actual de elección de la leucemia de células pilosas es, sin lugar a dudas, la 2-clorodeoxiadenosina,<sup>10</sup> medicamento que no se encuentra disponible en las farmacias de nuestro país, seguramente debido al bajo consumo comercial que representa, dada la poca frecuencia de la enfermedad. En nuestra casuística se asienta que, cada dos años se observa un paciente con esta variedad de enfermedad. Es probable que haya un subregistro de estos, a pesar de que el personal que labora en nuestro servicio se encuentra siempre al pendiente de la leucemia de células peludas al hacer diagnóstico diferencial de los padecimientos linfoproliferativos crónicos.

Cuando se está frente a un paciente mayor de 40 años, con pancitopenia, esplenomegalia moderada e historia de enfermedades infecciosas de repetición, sobre todo de vías respiratorias superiores o con franca evolución a la neumonía, se debe pensar en este diagnóstico y en el frotis de sangre periférica deben buscarse, de manera intencionada, las células características con finas prolongaciones citoplásmicas para proceder al diagnóstico de la enfermedad.

Actualmente existen dos entidades clínicas que semejan la leucemia de células pilosas. Estas son la hepatitis crónica "C" con linfocitos vellosos<sup>14</sup> y el linfoma esplénico de células marginales con linfocitos vellosos.<sup>15</sup> En ambas entidades, los linfocitos son negativos a la fosfatasa ácida y, sobre todo, son sensibles al tartrato, las células son típicamente "B" con marcadores muy bien definidos y son negativos al marcador CD103,<sup>16</sup> que son característicos de las células de la variedad de leucemia que aquí presentamos. Recientemente, un grupo de autores japoneses ha descrito una variante de la enfermedad llamada síndrome linfoproliferativo con células peludas de tipo "B", en la cual se encuentra linfocitosis periférica, con células negativas al CD25 que reaccionan débilmente a la fosfatasa ácida con tartrato.<sup>17</sup> Catovsky y Matute, en Inglaterra, han descrito variantes citoquímicas e inmunohistoquímicas de la misma enfermedad<sup>18</sup> pero, en 70% de sus casos, las células tienen nucleolo único y prominente, y la leucocitosis, con una mediana mayor de 100 000/ul, y todos éstos son negativos a la fosfatasa ácida resistente al tartrato. De tal forma que ésta es una variante a considerar entre la leucemia linfocítica crónica y la leucemia linfocítica de células "B".

Podría pensarse que nuestros primeros casos habrían tenido alguna forma de este tipo de linfoma, por su respuesta parcial a citotóxicos y a la esplenectomía; pero la presencia de la fosfatasa ácida resistente al tartrato eliminan esa posibilidad diagnóstica. Por otra parte, las elevaciones de transaminasas pirúvica u oxalacética que ocurrieron en nuestros pacientes nunca fueron tan altas como para identificar una hepatitis, aunque en la etapa inicial del estudio de estos enfermos aún no existían formas de estudiar la hepatitis "C", que en ese entonces se llamaba no "A" no "B", sin embargo, el curso clínico no fue de una hepatitis, ni se encontraron anormalidades visibles en el hígado en los casos que se esplenectomizaron. Durante la vigilancia de 10 años no se han diagnosticado en estos pacientes neoplasias secundarias, sin tomar en cuenta dos casos de lesiones cutáneas malignas. Ninguno de los que fueron tratados con clorodeoxiadenosina han tenido recaídas de la enfermedad, a pesar de que, en la literatura se describe la falta de respuesta en 10% y de recaídas en 20 a 30%, al cabo de cuatro años.<sup>19</sup> En dichas situaciones, se describe que la recaída es susceptible de ser tratada con el mismo medicamento, con el monoclonal anti-CD20 Rituximab<sup>20</sup> o con el inmunocombinado anti-CD22.<sup>13</sup>

**Referencias**

1. Bouroncle BA, Weisman BK, Doan CA. Leukemic Reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609.
2. Saven A. Hairy Cell Leukemia. Chapter 93. Williams. Hematology. Seventh Edition. Mc. Graw Hill 2006, pp:1385-1393.
3. Ruiz-Arguelles GJ, Cantú-Rodríguez OC, Gómez-Almaguer D. Hairy Cell leukemia is infrequent in Mexico and has a geographic distribution. *Am J Hematol* 1996;52:316-318.
4. Burthem J, Zuzel M, Cawley JC. What is the nature of the hairy cell and why should we be interested? *Brit J Haematol* 1997; 97:511-519.
5. Hakimian D, Tallman MS, Hogan DK. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukaemia. *J Clin Oncol* 1994;12:268-274.
6. Hanson CA, Gribbin TE, Schnitzer B, Schlegelmilch JA, Mitchell BS, Stoolman LM. CD11c Expression Characterizes a B cell Chronic Lymphoproliferative disorder with features of both CLL and hairy cell leukaemia. *Blood* 1990;76:2360-2367.
7. Went PT, Zimpfer A, Pehrs AC, Sabattini E, Pileri SA, Maurer R, et al. High Specificity of Combined TRAP and DB44 expression for Hairy cell Leukemia. *Am Surg Pathol* 2005;29:474-478.
8. Golomb HM, Vardiman JW. Response to Splenectomy in 65 patients with Hairy cell leukaemia. An evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. *Blood* 1983;61: 349-352.
9. Quesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU. Treatment of hairy cell leukaemia with recombinant alpha interferon. *Blood* 1986;68:493-496.
10. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remission in hairy cell leukaemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990;322:1117-1121.
11. Juliusson G, Lenkei R, Liljeblom J. Flow Cytometry of blood and marrow cell from patients with hairy cell leukaemia: Phenotype of hairy cells and lymphocyte subsets after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1994;83:3672-3681.
12. Spiers ADS, Moore D, Cassileth PA, Harrington D, Cummings F, Neiman R, et al. Remissions in hairy cell leukaemia with pentostatin. *N Engl J Med* 1987;316:825-830.
13. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, Raggio M, Stetler S, Fitzgerald DG. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin in chemotherapy resistant hairy cell leukaemia. *N Engl J Med*. 2001;345:241-247.
14. Hermine O, Febrère J, Bronowicki JP, Mariette X, Gondeau I, Eclache V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of Hepatitis "C" virus Infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
15. Melo JV, Robinson DC, Gregory C, Catovsky D. Splenic B cell lymphoma with villous lymphocytes in the peripheral blood. A disorder distinct from hairy cell leukaemia. *Leukemia* 1987;1:285-287.
16. Sun T, Susin M, Brody J. Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes. Report of seven cases and review of literature. *Am J Clin Pathol* 1994;45:39-48.
17. Machii T, Yagamuchi M, Inoue R. Polyclonal B cell lymphocytosis with features resembling hairy cell leukaemia Japanese variant. *Blood* 1997;89:2008-2012.
18. Sainati L, Matute E, Mulligan S, de Oliveira MP, Rani S, Catovsky D. A variant form of hairy cell leukaemia resistant to alpha interferon. Clinical and phenotype characteristics of 17 patients. *Blood* 1990;76:157-162.
19. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy cell leukaemia with cladribine. Response, toxicity and long term follow-up. *J Clin Oncol* 1997;15:1138-1145.
20. Wanko SO, Castro DC. Hairy Cell leukaemia: An elusive but treatable disease. *The Oncologist* 2006;11:780-789.

# Papel del sistema inmune, moléculas de activación e inhibitorias para el desarrollo del cáncer de mama

## *Role of immune system, activation and inhibitory molecules for the development of breast cancer*

Balderas-Peña Luz Ma. Adriana, Morgan-Villela Gilberto, Castro-Cervantes Juan Manuel, Hernández-Chávez Guillermo Alan, Mariscal-Ramírez Ignacio, Solano-Murillo Pedro

### Resumen

El cáncer de mama es un problema de salud pública, ya que más de 4.4 millones de mujeres viven con cáncer de mama alrededor del mundo. En los países desarrollados se presentaron 636 128 casos incidentes al año y 189 765 muertes relacionadas con cáncer de mama, comparados con 514 072 diagnósticos de primera vez y 220 648 muertes en los países en vías de desarrollo. El HLA-G es una molécula implicada en la evasión de la respuesta inmune mediada por linfocitos T y células NK, la cual interactúa con los receptores inhibitorios (ILT-2, KIR2DL4, NKG2D, etcétera) en la superficie de estas células para impedir el reconocimiento inmune, en el tejido mamario maligno, se relaciona con menores tasas de supervivencia y del periodo libre de enfermedad. La expresión de los receptores de activación (NCR's) de las células NK, se ha observado disminuida en las pacientes con cáncer cervicouterino y con lesiones premalignas y su presencia es factor determinante en la activación de estas poblaciones celulares en la respuesta antitumoral, modelo que puede ser aplicado para evaluar la respuesta inmune celular en cáncer de mama. Estos factores pueden ser marcadores moleculares con valor pronóstico en la respuesta clínica al tratamiento sistémico y loco-regional de las pacientes con cáncer de mama, por lo que en un futuro inmediato será importante evaluarlos en el escenario clínico de este grupo de pacientes.

### Abstract

*Breast cancer is a public health problem; more than 4.4 millions women live with breast cancer wide world. In developed countries were 636 128 new cases per year and the deaths related with breast cancer were 636 128; in development countries, the new cases arose 514 072 and registered deaths were 220 648. HLA-G is a molecule related with immunoevasion through interaction with inhibitory receptors (IL2, KIR2DL4, NKG2D) in NK and T lymphocytes surface, the consequence is a miss recognition of breast cancer cells with reduction in the survival rate and free disease period. The expression of natural cytotoxicity receptors (NCR) on the surface of NK cells is reduced in patients with cervico-uterine cancer, and they are determining factor in the cytotoxic activity of the NK cells during anti-tumor response and this model could be applied in breast cancer to evaluate the cellular immune response in this entity. These molecules could be prognostic factors in clinical response in the systemic and local-regional treatment of this group of patients. In an immediate future is important the clinical evaluation correlated with the expression pattern of these molecules and find new molecular prognostic factors.*

### Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es un problema mayor de salud pública. En el año 2002 se diagnosticaron 1 151 298 nuevos casos y 410 712 muertes fueron secundarias a cáncer de mama y más de 4.4 millones de mujeres viven con cáncer de mama alrededor del mundo.

En los países desarrollados se presentaron 636 128 casos al año y 189 765 muertes relacionadas con cáncer de mama, comparados con 514 072 diagnósticos de primera vez y 220 648 muertes en los países en vías de desarrollo.

Las tasas de mortalidad han disminuido en la última década, situación que se postula está relacionada con el

extenso uso del tamizaje mastográfico, la precisión en el diagnóstico y las mejores alternativas de tratamiento; sin embargo, el número total de casos se ha incrementado.<sup>1,2</sup>

El efecto de los factores reproductivos sobre el cáncer de mama y el de ovario ha sido asumido como reflejo de un proceso hormonal subyacente, situación que se asocia como factor de riesgo del efecto de hormonas endógenas y exógenas.<sup>3</sup>

En los países occidentales la dieta asociada con la menarca temprana y con obesidad en la posmenopausia se relaciona con aumento en la producción de estrógenos endógenos y un aumento en el riesgo de cáncer de mama,

situación que impacta directamente el comportamiento epidemiológico de esta neoplasia, que es más frecuente en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo.<sup>2</sup>

En México está ocurriendo un fenómeno similar al que se presentó hace algunos años en los países desarrollados, en relación con un incremento progresivo del cáncer de mama;<sup>4</sup> desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general y la primera en mujeres mayores de 25 años; de 1985 a 1994 el cáncer de mama fue la segunda neoplasia más frecuente y junto con el cáncer cervicouterino representó más de 50% de los casos de cáncer en la mujer manejados en ese mismo periodo. En 1997 se observó que en los estados del norte de México y en el Distrito Federal se observan las tasas de mortalidad más altas por cáncer de mama, lo que coincide con sus bajas tasas de fecundidad.<sup>4</sup>

Del total de los casos de cáncer de mama, sólo 2% se diagnostica *in situ*; 98% se detecta en etapas clínicas más avanzadas, cuando las expectativas de curación son menores.

### Etiología

La búsqueda de estrategias efectivas para identificar el perfil de riesgo y los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama es un reto, ya que el principal que se ha identificado es la presencia de familiares en primer grado afectados por cáncer de mama y de cada nueve mujeres afectadas por la enfermedad, sólo una cuenta con este antecedente.<sup>1,5</sup>

Los factores de riesgo relacionados con la presencia de cáncer de mama son: nuliparidad, edad mayor de 30 años al tiempo del primer embarazo, ausencia de lactancia y lactancia por corto plazo, uso continuo de hormonales orales por más de 10 años, así como por el uso prolongado de la terapia de reemplazo hormonal y la exposición a radiaciones de bajo nivel también se relacionan con incremento del riesgo, así como el aumento en el índice de masa corporal. El aumento en la actividad física se comporta como factor de reducción de riesgo.<sup>1</sup>

### Patogénesis

*Progresión de la enfermedad: del tejido sano al carcinoma invasor.*

Hasta el momento no se ha descrito un modelo único de progresión de las lesiones benignas a la malignidad. De hecho, en lesiones como la hiperplasia ductal simple, adenosis y papilomas no se ha determinado su potencial de progresión a la malignidad.

La hiperplasia ductal atípica es considerada la lesión intermedia, entre la hiperplasia ductal y el carcinoma ductal *in situ* (DCIS) de bajo grado. Las características morfológicas de la hiperplasia ductal atípica, son intermedias entre los tejidos sanos y los tejidos malignos; sin embargo, los

cambios genéticos en la hiperplasia ductal atípica son idénticos a los observados en el DCIS totalmente desarrollado.

Los nuevos abordajes en el perfil de expresión genética son una estrategia útil en la identificación de verdaderas lesiones pre-neoplásicas en la mama. La identificación precisa de estas lesiones precursoras es vital en las estrategias de intervención dirigidas a identificar mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y establecer estrategias de prevención.<sup>6</sup>

### Cáncer de mama invasor

La invasión estromal y las metástasis a los ganglios linfáticos regionales o a diferentes órganos es una característica de los carcinomas de mama, por lo que la enfermedad puede considerarse desde etapas clínicas iniciales de la misma hasta una patología con implicaciones sistémicas. La presencia de micrometástasis sistémicas, puede ser inferida por las características específicas del tumor como el tamaño de la lesión, el tipo histológico, presencia de invasión vascular peritumoral, enfermedad multifocal y el estado de los receptores hormonales.<sup>1</sup>

El tratamiento adyuvante sistémico se ofrece a los pacientes de acuerdo con características clínico-patológicas bien determinadas en el tumor primario, las cuales incluyen el estado de los receptores hormonales (a estrógenos y a progesterona), la expresión tisular del receptor 2 al factor de crecimiento epidérmico humano [*human-epidermal-growth-factor receptor 2 (HER2/neu)*], la infiltración linfática y la intensidad del grado nuclear.<sup>7</sup>

El receptor de estrógenos [*estrogen receptor (ER)*] es una molécula reguladora del crecimiento, proliferación y diferenciación epitelial en la mama; realiza estas funciones a través de interacciones complejas mediadas por una multitud de ligandos, co-factores y otros estímulos.<sup>8</sup> El ER es importante en el desarrollo y función del tejido mamario normal, pero también juega un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. En el ámbito clínico, las pacientes con tejido positivo a ER ( $\approx$  80%) tienen mejores tasas de respuesta a la terapia endocrina.<sup>7</sup>

El ER pertenece a la familia de receptores nucleares y funciona como regulador transcripcional; se han descrito dos diferentes proteínas: ER $\alpha$  y ER $\beta$ . La estructura de ER $\alpha$  está bien caracterizada, es una proteína de 595 aminoácidos con seis regiones funcionales (de la A a la F), la región amino terminal (regiones funcionales A y B) contiene los dominios de transcripción de la información, la región C es un fragmento altamente conservado que se une al DNA cromosómico y se relaciona con la dimerización, la región E interactúa con moléculas co-activadoras, co-represoras y con varios ligandos, las regiones E y F no han sido bien caracterizadas.<sup>7</sup>

El epitelio mamario normal expresa ER, los ductos y lóbulos benignos despliegan una expresión difusa o en

parches; el epitelio ductal tiende a tener una mayor expresión al compararse con el epitelio lobular. La expresión en el tejido mamario normal tiende a mantenerse estable a lo largo del tiempo; existe aumento gradual de la expresión con el aumento de edad.<sup>7</sup>

La importancia de los estrógenos en el desarrollo del cáncer de mama se ve remarcada por la identificación de mutaciones en el ER $\alpha$  donde la sustitución de una base (A-G) en el nucleótido 908, resulta en un cambio de una lisina por una arginina y le confiere a estas pacientes una hipersensibilidad a los estrógenos, lo que lleva a un aumento en la proliferación del tejido mamario aún con niveles sub-fisiológicos de estrógenos. Esta mutación ha sido encontrada en lesiones premalignas de mama y lesiones tempranas, lo que hace que este gen mutante pueda considerarse como un marcador potencial de progresión tumoral.<sup>8</sup>

PAR1 [*protease-activated receptors* (receptores de proteasas activados)], es una molécula que juega papeles críticos en trombosis, inflamación y biología vascular; también se ha propuesto que puede estar involucrado en los procesos de invasión y metástasis de varios cánceres y al menos en carcinoma mamario la metaloproteasa 1 (MMP-1) puede alterar el comportamiento de las células malignas a través de PAR1 para promover la migración celular y el proceso de invasión.<sup>9</sup>

### Progresión tumoral y metástasis en cáncer de mama

En cáncer de mama, la principal causa de muerte no es el tumor primario, sino las metástasis a distancia. En los países desarrollados las tasas de mortalidad han disminuido en virtud del diagnóstico temprano a través del tamizaje con mastografía y la implementación de terapia adyuvante sistémica, la cual puede ayudar a limitar la migración de las células tumorales que ya se hubiesen diseminado por vía sistémica al momento del diagnóstico. En mujeres menores de 50 años, la terapia adyuvante aumenta la tasa de supervivencia a 15 años en 10% y en mujeres mayores de esta edad en 3%.<sup>10</sup>

Actualmente no es posible predecir el desarrollo de metástasis en pacientes individuales. De hecho, de las pacientes que desarrollan metástasis, aproximadamente 80% ha recibido tratamiento adyuvante y aproximadamente en 40% de las pacientes que fallecen por cáncer de mama es la causa de la enfermedad metastásica.

En el escenario descrito previamente es evidente la necesidad de identificar nuevos marcadores para detectar pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, lo que le permitirá al oncólogo el establecimiento de estrategias de manejo individualizadas de acuerdo con el perfil de riesgo del sujeto y a las características biológicas del tumor.<sup>10</sup>

La expresión de genes en el tumor primario podría ser una vía para lograr la caracterización de pacientes con

mayor riesgo de desarrollo de enfermedad metastásica, los cuales pudiesen beneficiarse tanto de la terapia adyuvante como de la neoadyuvancia. De forma paralela, el perfil de expresión genética de los tumores mamarios podría ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas y la síntesis de anticuerpos monoclonales.<sup>10</sup> Mejorar el entendimiento de los mecanismos moleculares de la progresión metastásica podría también mejorar el manejo clínico de la enfermedad.

Los modelos de progresión metastásica proponen que algunas subpoblaciones celulares dentro del tumor primario adquieren ventajas genéticas con una base evolutiva, (modelo darwiniano),<sup>11</sup> las cuales son capaces de generar metástasis y nuevos tumores sólidos en sitios distantes.

Los estudios de microarreglos han sugerido que los tumores mamarios benignos que desarrollan metástasis podrían distinguirse por su perfil expresión genética de aquellos que se mantienen localizados.<sup>10</sup>

### Papel del HLA-G y sus ligandos en el cáncer de mama

El HLA-G, junto con HLA-E forma parte de las moléculas no clásicas del MHC [Complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*)] o MHC Ib, estas moléculas son homólogas a las que forman parte del MHC Ia, conocidas como clásicas (HLA-A, HLA-B, HLA-C), pero a diferencia de éstas despliegan un polimorfismo limitado.<sup>12</sup> HLA-G está restringido a tejidos fetales, células medulares de timo, cámara anterior del ojo y algunas neoplasias como el melanoma y el cáncer de mama.<sup>13-16</sup>

HLA-G está caracterizada por su bajo polimorfismo genómico de 15 alelos y la capacidad de generar isoformas a partir de un transcrito primario único.<sup>17</sup> El transcrito primario de HLA-G sufre corte y empalme alternativo (*splicing*) para dar origen a siete isoformas distintas, cuatro de ellas como proteínas de membrana (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3 y HLA-G4) y tres como proteínas solubles (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7).<sup>13</sup>

La isoforma más investigada es HLA-G1, tiene una estructura similar a las moléculas MHC Ia: una cadena pesada con tres dominios globulares extracelulares asociados a través de enlaces no covalentes a  $\beta$ 2 microglobulina y a un péptido noamérico.<sup>16</sup>

Los ensayos funcionales demuestran que tanto las isoformas solubles de HLA-G como las unidas a membrana, son capaces de inhibir la proliferación alogénica de linfocitos T, células NK y citotoxicidad antígeno específica de los linfocitos T.<sup>18,19</sup>

En los tejidos fetales, las moléculas HLA clase Ib podrían estar implicadas en la inhibición de ataque citotóxico, mediado por las células NK y los linfocitos T citotóxicos de origen materno.<sup>13</sup> De igual forma, esta inhibición se ha propuesto como un mecanismo de evasión de la respuesta inmune empleado por algunas neoplasias malignas.<sup>15</sup>

La inhibición de la respuesta inmune innata y adaptativa

mediada por HLA-G se encuentra dada por su interacción con múltiples receptores como: KIR2DL4, ILT-2 e ILT-4.<sup>12,16</sup> ILT2 tiene una amplia distribución en células linfoides y mieloides, ILT4 y KIR2DL4 se encuentran restringidas principalmente a las células NK. Los dos primeros receptores tienen una alta afinidad por HLA-G, mientras que esta molécula es el único ligando conocido para KIR2DL4.<sup>16</sup>

### Receptores inhibitorios en las células NK

En la superficie de las células NK se expresan receptores para las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés: *major histocompatibility complex*) clase I, y se encuentran relacionados en la inducción de la tolerancia a lo propio.<sup>19-21</sup>

Estos receptores incluyen:

1. Receptores de células *killer* tipo inmunoglobulina (KIRs por sus siglas en inglés: *killer cell immunoglobulin-like receptors*)
2. Receptores de leucocitos tipo inmunoglobulina (LIRs por sus siglas en inglés: *leukocyte immunoglobulin-like receptors*)
3. Receptores tipo lectina (CD94/NKG2)
4. Receptores de células *killer* tipo lectina de la subfamilia G1 (KLRG1 por sus siglas en inglés: *killer cell lectin-like receptor subfamily G1*), cuyos ligandos aún no se han identificado.<sup>21</sup>

Los genes que codifican estas proteínas parecen ser polimórficos. El *loci* de los receptores KIR se encuentra sobre el cromosoma 19q13.42 en el complejo receptor del leucocito y para los tipo lectina C sobre el cromosoma 12p13.1.<sup>19,22</sup>

Estos receptores están caracterizados por la presencia de un inmunoreceptor de tirosina basado en motivos inhibitorios (ITIM por sus siglas en inglés: *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*) necesarios y suficientes para llevar a cabo su función inhibitoria; la mayoría de estos receptores inhibitorios coexisten con isoformas equivalentes con función activadora.

### KIR2DL4 (CD158d o 2DL4)

El receptor 2DL4 (o KIR2DL4, CD158d) de la familia de los KIR se une de forma específica a las moléculas HLA-G (*human leukocyte antigen*), comparte con el resto de los receptores inhibitorios de esta familia (DL por sus siglas en inglés: *domain large*) la presencia de secuencias citoplásmicas ITIM, que median el reconocimiento de lo propio y protege de la citólisis mediada por células NK.<sup>19,23</sup> El gen que lo codifica se localiza entre la región centroamérica (que codifica para 3DL3) y el telómero (codifica para 3DL2); se han identificado transcritos de esta molécula en 68% de las células mononucleares de sangre periférica.<sup>20</sup>

El receptor 2DL4 comparte características estructurales

con los receptores inhibitorios, pero también con los de activación, pues además de poseer secuencias citoplásmicas ITIM, tienen un aminoácido cargado positivamente en su segmento transmembranal, lo que es característico de los receptores activadores.<sup>23</sup> Esta característica peculiar llevó a indagar el papel activador de esta molécula y discernir la dicotomía funcional en la respuesta de las células NK en reposo, pues a través de 2DL4 se logra inducir la producción de IFN $\gamma$  por estas células, sin que se consiga activar su capacidad citotóxica y sin necesidad de la activación previa por otras citocinas,<sup>22</sup> o por la señal de otros receptores.<sup>24</sup>

### NKG2A

NKG2A como los receptores inhibitorios de la familia KIR, también contiene secuencias ITIM y funciona como un receptor inhibitorio. El gen de esta molécula se expresa en el 66% de las células NK, y cuando se busca su expresión asociada con el gen de CD94 se encuentra en 53% de éstas.<sup>20</sup>

### ILT-2 (LIR-1)

Es miembro de la familia de los LIRs, se encuentra estructural y funcionalmente ligado con glucoproteínas transmembranales; es un receptor con un dominio citoplásmico largo y uno o más ITIM intracitoplásmicos, los cuales reclutan y activan a las fosfatasa de protein tirosinas 1 y/o 2 (SHP por sus siglas en inglés: *protein tyrosine phosphatases*)<sup>22</sup> y es el único que se expresa sobre los linfocitos T, la mayor parte de los linfocitos T  $\alpha\beta$ -TCR+ LIR-1+ son negativos para KIRs, si una minoría de éstos co-expresan KIRs; la mayor parte de estas células son CD4+.

En las células NK la unión de LIR-1/ILT-2 con los ligandos del MHC I llevan a la inhibición de la citotoxicidad de estas células al encontrar células blanco que expresan las moléculas del MHC I. Se propuso un mecanismo de inhibición similar para las células T; muchos estudios muestran que la producción de TNF e IFN $\gamma$  por los linfocitos T está disminuida por la asociación del TCR con ILT-2/LIR-1, con daño a la reorganización del citoesqueleto que es desencadenada por la activación que induce el TCR. El reconocimiento del MHC I por LIR-1 en los linfocitos T puede proveer un mecanismo regulador para modular y/o disminuir la potencia de su respuesta efectora ante un reto antigénico.<sup>21</sup>

En el año 2002 se identificó, mediante inmunohistoquímica, la presencia de HLA-G e ILT-2 en cáncer de mama, estas moléculas estuvieron presentes cuando se observó activación de HLA-G con respuesta inflamatoria.<sup>25</sup>

### sHLA-G

El sHLA-G es una isoforma del HLA-G producida al igual que las demás por corte y empalme alternativo del transcrito primario de HLA-G, las formas predominantes son HLA-G5 y -G6, conocidas como isoformas secretadas de forma activa. La liberación de proteínas de membrana es un proceso normal.<sup>26</sup>

En estudios clínicos realizados en el contexto de las neoplasias malignas se ha observado un incremento en los niveles de sHLA-G en pacientes portadores de melanoma maligno, así como cáncer de mama y ovario. A través de un ensayo específico de ELISpot se demostró que las moléculas de sHLA-G expresan secuencias del intron-4 y son secretadas principalmente por monocitos de sangre periférica y células tumorales. La secreción de estas moléculas se vió incrementada en presencia de citocinas Th1 como IFN $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , mientras las citocinas Th2 (IL-4 e IL-10) tuvieron un efecto menor. Dada la capacidad de HLA-G para inhibir las funciones de los linfocitos T y las células NK, las concentraciones elevadas de esta molécula de manera sistémica o en el microambiente tumoral con reducción de la inmunovigilancia y por lo tanto favorecer la progresión del cáncer a través de los procesos de invasión y metástasis.<sup>27</sup>

La expresión de HLA-G en cáncer de mama y mesotelioma maligno se encontró asociada con periodos más cortos de supervivencia libre de enfermedad que cuando los tumores son negativos a este marcador.<sup>28</sup>

### Sistema inmune, cáncer y tratamiento oncológico

El sistema inmune presenta dos tipos de respuesta: la innata y la adaptativa. En la respuesta innata participan factores solubles, como las proteínas del complemento y células efectoras como granulocitos, mastocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK (*natural killer* por sus siglas en inglés). La respuesta adaptativa es mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+ (citotóxicos) y por células B productoras de anticuerpos.<sup>29</sup>

### Respuesta inmune antitumoral

El cáncer es considerado una enfermedad genética; las células tumorales presentan cambios a nivel molecular que acompañan a la transformación maligna. Algunos de ellos pueden ser detectados por el sistema inmune, pero otros se postula que forman parte de los mecanismos de evasión de la respuesta inmune empleados por estas células transformadas. Un ejemplo de esto son las mutaciones en protooncogenes, genes supresores de tumor y otros genes, resultan en proteínas mutantes que son reconocidas como no propias por el sistema inmune.<sup>30</sup> Por otro lado, dentro de las proteínas que son reconocidas como propias por el sistema inmune están aquellas que son sobreexpresadas o lo hacen en forma aberrante como Ras, Bcr/abk y p53; productos oncogénicos virales como E6 y E7 del VPH, EBNA-1 (*Epstein-Barr Nuclear Antigen*) y el antígeno SV40 T (*Simian Virus 40*). También son detectadas proteínas inducidas por situaciones de estrés, como MICA (*MHC class I chain-related A*), MICB (*MHC class I chain-related B*) y ULBPs (*UL16-binding proteins*).<sup>31</sup>

La inmunidad innata puede reconocer a las células tumorales mediante receptores de patrones de reconocimiento y otras

moléculas en la superficie celular.<sup>30</sup> Las células infectadas, en proceso de transformación y/o malignas pierden o disminuyen la expresión del MHC I, y además, expresan genes relacionados con estrés, como MICA y MICB, que son ligandos del receptor de activación NKG2D expresado por las células NK, CD8+ y macrófagos. Estas células reconocen y matan a las células que sobreexpresan a los ligandos de NKG2D.

Las NK detectan también la pérdida del MHC I en la superficie de las células tumorales, lo cual produce la activación de las células NK y la lisis de la célula tumoral. Las funciones efectoras de las células NK están reguladas por un balance entre señales inhibitorias producidas por receptores al MHC I y los receptores de activación. Las células dendríticas utilizan el CD36 y la avb5 integrina para fagocitar a las células tumorales apoptóticas.<sup>29, 31</sup>

Por su parte, el sistema inmune adaptativo, utiliza una vía indirecta (*cross priming* por su nombre en inglés) para el reconocimiento inicial de las células tumorales; dado que las células tumorales carecen de moléculas coestimuladoras, importantes para la activación de los linfocitos T, las células dendríticas fagocitan los detritus de células tumorales y lo procesan para presentarlo en las moléculas del MHC. Estas células incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2, migran a los ganglios linfáticos regionales, donde inducen la producción de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el tumor.<sup>29</sup> Las células T pueden reconocer un complejo péptido-MHC, de tal manera que cuando las células tumorales expresan los productos de los oncogenes mutados pueden ser eliminadas por las células T específicas de tumor que reconocen el complejo péptido-MHC.<sup>31</sup>

En la respuesta inmune contra el tumor también participan diferentes citocinas, ya sea actuando directamente contra el tumor o regulando la respuesta. Las células NK secretan IFN- $\gamma$ , el cual inhibe la proliferación tumoral, incrementa la apoptosis tumoral, promueve la presentación antigénica e inhibe la angiogénesis.

Las células T CD4+ una vez activadas pueden diferenciarse hacia Th1 o Th2. Las Th1 secretan citocinas que inducen la inmunidad celular y las Th2 promueven la producción de anticuerpos por las células B y la activación de eosinófilos.<sup>31</sup>

### Respuesta inmune en cáncer de mama

Las células inmunes del hospedero se infiltran hacia el tumor debido a señales desde el microambiente tumoral, en combinación con quimiocinas derivadas del tumor, las cuales influyen sobre la adhesión, extravasación y migración de leucocitos. Se ha descrito que en carcinomas de mama hay una gran proporción de macrófagos asociados con tumor (TAM).<sup>32</sup>

Otro componente importante en la respuesta inmune antitumoral, son las células NK, importantes en la respuesta inmune innata ante células estresadas, infectadas por virus o con transformación maligna.

Las NK eliminan células blanco mediante dos mecanismos principales que requieren el contacto directo célula-célula. En la primera vía, gránulos citoplásmicos de estas células que contienen perforinas (proteínas que perforan la membrana celular) y granzimas (proteasas con diferentes sustratos específicos) son secretadas por exocitosis y juntas inducen la apoptosis de las células blanco. La segunda vía requiere de la unión de los receptores de muerte presentes en las células blanco con sus correspondientes ligandos presentes en las células NK resultando en la apoptosis dependiente de caspasas.<sup>33</sup>

En el carcinoma medular de mama se ha observado una infiltración importante de linfocitos juntos a las células anaplásicas, por inmunohistoquímica se demostró que son pocas las células NK presentes en el tumor, la mayoría de las células infiltrantes corresponden a células positivas para CD3, CD8, TIA-1 y granzima B. Además, el porcentaje de células CD8+ fue mayor que de CD4+, lo que sugiere una buena respuesta del sistema adaptativo contra el tumor.<sup>34</sup>

En otro estudio llevado al cabo en pacientes con cáncer de mama invasor, se ha observado que estos tumores poseen un número más alto de células NK y agregados de células B endotumorales. En casos con más de tres ganglios linfáticos positivos se encontró gran número de células NK endotumorales, mientras que en casos con metástasis a ganglios linfáticos distantes se observó un mayor número de células T CD8+.<sup>35</sup>

Las células NK, además de su citotoxicidad, pueden regular favorablemente la respuesta inmune antitumoral, ya que producen quimiocinas como IL-8, MIP-1 $\alpha$ , proteína 1 quimioatrayente de monocitos y RANTES, en respuesta a la estimulación con células tumorales cubiertas de anticuerpos (trastuzumab-anti-HER2); lo que *in vivo* puede favorecer la migración de células T hasta el sitio del tumor.<sup>36</sup> Sin embargo, las funciones efectoras (citotóxicas) de las células NK son reguladas por un conjunto de señales mediadas por receptores activadores e inhibidores después de que estos interactúan con sus ligandos presentes sobre las células blanco.<sup>37</sup>

### Receptores de activación (NCR's) de las células NK y cáncer

Las células NK median la lisis en forma preferente de células negativas para moléculas MHC I, sin embargo, hay células que sí expresan estas moléculas y a pesar de ello, son blanco de los efectos citotóxicos de esta población celular. Dentro de los receptores involucrados en esta lisis se encuentran: NKG2D (Diefenbach A y Raulet DH 2002), NKp30, NKp44 y NKp46.<sup>37,38,39</sup>

Uno de los receptores estimuladores importantes es NKG2D, el sistema receptor ligando de esta molécula es importante en el reconocimiento de células sometidas a estrés (como aquellas que sufren transformación maligna y/o infectadas por virus) y reconoce a ligandos inducidos durante estas situaciones como MIC A/B (*MHC class I chain related proteins A and B*, por sus siglas en inglés).<sup>37</sup> Tres de estos receptores NKp46, NKp44, NKp30 son específicos de las células NK y se denominan receptores de citotoxicidad natural [NCR's (*natural cytotoxicity receptors*, por sus siglas en inglés)]. La reactividad cruzada mediada por anticuerpos (*cross linking*) induce un incremento importante en la actividad citolítica de las células NK, lo cual se observa en los ensayos de citotoxicidad redirigida, donde al bloquear a los receptores con anticuerpos monoclonales específicos se inhibe dicha actividad citolítica.<sup>37</sup> NKp30 y NKp46 se expresan en las NK de manera constitutiva, independientemente de su activación, mientras NKp44 se expresa únicamente sobre células NK activadas.

NKp46 está caracterizada por dos dominios extracelulares Ig-C2, seguidos de una secuencia de aminoácidos unidos a ectodominios en la región transmembrana. Esta molécula despliega en sus extremos amino y carboxilo terminal sitios potenciales de glucosilación; la región transmembrana contiene arginina involucrada en la asociación con diferentes moléculas ITAM (incluyendo CD3 $\zeta$  y la porción Fc $\gamma$ RI), que media la fosforilación de tirosina a través de la interacción (*cross linking*) con anticuerpos. Por otro lado, la porción citoplásmica de este receptor no contiene motivos funcionales como ITAM típicamente involucrados en la cascada de señalización.<sup>37</sup>

La caracterización molecular de NKp30 reveló que este receptor es un polipéptido caracterizado por una región extracelular con un dominio tipo inmunoglobulina tipo V. La porción extracelular posee dos sitios potenciales de glucosilación. La región transmembrana contiene arginina de manera análoga a NKp46; el análisis evolutivo de estas moléculas sugiere que NKp30 aparece después de NKp46 y que probablemente ha evolucionado durante los últimos 20 millones de años.<sup>37,40,41</sup>

El tercer miembro de la familia es una molécula que se expresa de manera selectiva en las células NK activadas a través de IL-2, su función parece estar relacionada con un aumento en la eficiencia de las NK activadas para mediar la lisis de célula tumoral. La porción proximal transmembrana contiene un alto porcentaje de residuos de prolina, serina y treonina. La existencia de la familia de los NCR's sugiere que la citotoxicidad natural mediada por células NK es el resultado de la interacción de sus receptores y los ligandos expresados en las células blanco. Esta familia de receptores juega un papel cooperador y sinérgico con la citotoxicidad mediada por las células NK. El análisis fenotípico y funcional de estos receptores revela que la densidad en la super-

ficie celular varía en los diferentes individuos y existe una correlación directa entre la densidad de los NCR's y la capacidad de las células NK para lisar blancos tumorales.

Por otro lado, los tumores en general, desarrollan diversos mecanismos que les permite evadir a la respuesta inmunológica. Entre ellos tenemos: secreción de factores inmunosupresores, crecimiento en sitios de privilegio inmune,<sup>42</sup> reducción de la antigenicidad por disminución de la expresión del MHC I y/o carencia de moléculas coestimuladoras, la inducción de células T supresoras, desarrollo de tolerancia del hospedero hacia los antígenos tumorales,<sup>43</sup> evasión de apoptosis por defectos en la expresión o función de Fas, inducción de apoptosis a células inmunes por expresión de FasL, disminución de la expresión de cadena zeta, variación antigénica y producción de VEGF y TGF-beta.<sup>44-46</sup>

La inmunosupresión es una característica identificada en pacientes con cáncer. En el caso de cáncer de mama se ha encontrado una marcada alteración en la secreción de IFN- $\gamma$ , además de un cambio observado hacia una respuesta de tipo TH2 (altos niveles de IL-4), lo que disminuye la respuesta citotóxica.<sup>47</sup>

La sobreexpresión del oncogen HER-2 en carcinoma de mama humano está asociado con un curso más agresivo de la enfermedad, pero además es un blanco terapéutico apropiado para terapia específica con el anticuerpo monoclonal específico trastuzumab, el cual es terapéuticamente activo en carcinomas de mama positivos a HER-2; sin embargo, un número importante de tumores HER-2 positivos no responden a la terapia dirigida a HER-2, situación que sugiere otras vías de evasión de la respuesta inmune anti-tumoral en algunos tumores mamarios.

Algunos estudios preclínicos sugieren a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos como el principal mecanismo de acción por lo que resulta importante investigar la actividad de las NK durante el tiempo del tratamiento, especialmente en pacientes tratados con drogas inmunosupresoras.

La vacunación profiláctica ha mostrado eficacia completa en modelos preclínicos. Los estudios de inmunoterapia activa utilizando una variedad de regímenes de vacunación contra HER-2 en ratones con tumor y pacientes, ha demostrado una eficacia moderada.<sup>48</sup>

### **Radioterapia y respuesta inmune**

El tratamiento con radioterapia induce una supresión prolongada en ciertas subpoblaciones de linfocitos, entre ellas NK y linfocitos T citotóxicos, tal como se ha observado en pacientes con cáncer de cérvix sometidas a radioterapia; sin embargo, algunas evidencias sugieren que tanto esta modalidad terapéutica como la quimioterapia al estar relacionadas con estrés genotóxico, secundario al daño al DNA inducen una respuesta relacionada con la inducción de la

expresión de ligandos para NKG2D sobre la superficie de la célula tumoral, lo que puede desencadenar, aunque en forma indirecta, la activación del sistema inmune innato a través de las células NK.<sup>49,50</sup>

### **Conclusiones**

El cáncer de mama es una enfermedad micrometastásica, por lo que la principal causa de muerte son las metástasis a distancia. A pesar de grandes avances en el conocimiento de factores pronósticos aún no es posible predecir el desarrollo de metástasis en pacientes en forma específica.<sup>10</sup>

En el escenario descrito previamente es patente la necesidad de nuevos marcadores para identificar pacientes de alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica, lo que le permitirá al oncólogo el establecimiento de estrategias de manejo individualizadas de acuerdo con el perfil de riesgo del sujeto y a la caracterización biológica del tumor.

Los modelos de progresión metastásica proponen que algunas subpoblaciones de células tumorales adquieren ventajas genéticas con una base evolutiva,<sup>11</sup> y son capaces de generar metástasis y nuevos tumores sólidos en sitios distantes, en virtud de sus mecanismos de evasión de la respuesta inmune.

El HLA-G es una molécula implicada en la evasión de la respuesta inmune mediada por linfocitos T y células NK, la cual interactúa con los receptores inhibitorios (ILT-2, KIR2DL4, NKG2D, etcétera) en la superficie de estas células para impedir el reconocimiento inmune, al ser estudiadas en tejido mamario maligno, su presencia se encuentra relacionada con menores tasas de supervivencia y del periodo libre de enfermedad.

Por otro lado, la expresión de los receptores de activación (NCR's) de las células NK, se han observado disminuida en las pacientes con cáncer cervicouterino y con lesiones premalignas, al compararse con pacientes sin enfermedad cervical y su presencia es factor determinante en la activación de estas poblaciones celulares en la respuesta antitumoral, modelo que puede ser aplicado para evaluar la respuesta inmune celular en cáncer de mama.

Estos factores pueden ser marcadores moleculares importantes con valor pronóstico en la respuesta clínica al tratamiento sistémico y loco-regional de las pacientes con cáncer de mama, por lo que en un futuro inmediato será importante evaluarlos en el escenario clínico de este grupo de pacientes.<sup>51</sup>

### **Referencias**

1. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727-41.
2. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and next decade. *Nature* 2001;411:390-5.
3. Ruiz-Flores P, Calderón-Garcidueñas AL, Barrera-Saldaña HA. Genética del cáncer de mama. BRCA1 y BRCA2: Los principales genes de predisposición a la enfermedad. *Rev Invest Clin* 2001;53(1):46-64.
4. López-Carrillo L, Bravo-Alvarado J, Poblano-Verastegui O, Ortega-Altamirano D. Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. *Ann NY Acad Sci* 1997;837:537-50.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological

- studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
6. Cristofalini M, Budd GT, Ellis MJ. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
  7. Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer. Current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol* 2005;12(1):10-9.
  8. Conway K, Parrish E, Edmiston SN, Tolbert D, Tse CK, Geradts J, Livasy CA, Singh H, Newman B, Millikan RC. The estrogen receptor- $\alpha$  A908G (K303R) mutation occurs at a low frequency in invasive breast tumors: results from a population-based study. *Breast Cancer Research* 2005;7:R871-R880.
  9. Boire A, Covic L, Agarwal A, Jacques S, Sherifi S, Kuliopulos A. PAR1 is a matrix metalloproteinase-1 regulator that promotes invasion and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cell* 2005;120:303-13.
  10. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Reviews Cancer* 2005;5:593-602.
  11. Greaves M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? *Lancet Oncol* 2002;3:244-251.
  12. Kirszenbaum M, Djoulah S, Hors J, LeGall I, de Oliveira EB, Prost S, Dausset J, Carosella ED. HLA-G gene polymorphism segregation within CEPH reference families. *Hum Immunol* 1997;53:140.
  13. Menier C, Riteau B, Dausset J, Carosella ED, Rouas-Freiss N. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival. *Human Immunol* 2000;61:1118-25.
  14. Niederkorn JY, Wang S. Immune privilege of the eye and fetus: parallel universes?. *Transplantation* 2005;80(9):1139-44.
  15. Urošević M, Dummer R. HLA-G in skin cancer: a wolf in sheep's clothing? *Hum Immunol* 2005;64(11):1073-80.
  16. Palmisano GL, Pistillo MP, Fardin P, Capanni P, Nicolo G, Salvi S, Spina B, Pasciucco G, Ferrara GB. Analysis of HLA-G expression in breast cancer tissues. *Hum Immunol* 2002;63(11):969-76.
  17. Le Rond S, Gonzalez A, Gonzalez AS, Carosella ED, Rouas-Freiss N. Indoleamine 2,3 dioxygenase and human leucocyte antigen-G inhibit the T-cell alloproliferative response through two independent pathways. *Immunology* 2005;116(3):297-307.
  18. Riteau B, Rouas-Freiss N, Menier C, Dausset J, Carosella ED. HLA-G2, -G3 and -G4 isoforms expressed as nonmature cell surface glycoproteins inhibit NK and antigen-specific CTL cytotoxicity. *J Immunol* 2001;166:5018-26.
  19. Le Gal FA, Riteau B, Sedlik C, Khalil-Daher I, Menier C, Dausset J, Guillet JG, Carosella ED, Rouas-Freiss N. HLA-G mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 1999;11:1351-6.
  20. Husain Z, Alper CA, Yunis EJ, Dubey DP. Complex expression of natural killer receptor genes in single natural killer cells. *Immunology* 2002;106:373-380.
  21. Vivier E, Anfossi N. Inhibitory NK cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future 2004;4:190-8.
  22. André P, Biassoni R, Colona M, Cosman D, Lanier LL, Long EO, López-Botet M, Moretta A, Moretta L, Parham P, Trowsdale J, Vivier E, Wagtmann N, Wilson MJ. New nomenclature for MHC receptors. *Nature Immunology* 2001;2(8):661.
  23. Rajagopalan S, Fu J, Long EO. Induction of IFN $\gamma$  production but not cytotoxicity by the killer cell Ig-like receptor KIR2DL4 (CD158d) in resting NK cells. *J Immunol* 2001;167:1877-81.
  24. Watzl C, Stebbins CC, Long EO. NK cell inhibitory receptors prevent tyrosine phosphorylation of the activation receptor 2B4 (CD244). *J Immunol* 2000;165:3545-8.
  25. Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, McMaster M, Dausset J, Carosella ED, Paul P. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer. *J Pathol* 2002;196(3):266-74.
  26. Blaschitz A, Juch H, Volz A, Hutter H, Dohr G. Soluble HLA-G, the discussion is going on!. *Mol Hum Reprod* 2005;11(10):723-7.
  27. Reibmann V, Regel J, Stolke D, Grosse-Wilde H. Secretion of sHLA-G molecules in malignancies. *Semin Cancer Biol* 2003;13(5):371-7.
  28. Kleinberg L, Florenes VA, Skrede M, Dong HP, Nelsen S, McMaster MT, Nesland JM, Shih IM, Davidson B. Expression of HLA-G in malignant mesothelioma and clinically aggressive breast carcinoma. *Virchows Arch* 2006;(in press)
  29. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(1):11-22.
  30. Houghton, A.N. and J.A. Guevara-Patino, Immune recognition of self in immunity against cancer. *J Clin Invest* 2004;114(4):468-71.
  31. Nakachi, K., et al., Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci* 2004;95(12):921-9.
  32. Yu, J.L. and J.W. Rak, Host microenvironment in breast cancer development: inflammatory and immune cells in tumour angiogenesis and arteriogenesis. *Breast Cancer Res* 2003;5(2):83-8.
  33. Smyth, M.J., et al., Activation of NK cell cytotoxicity. *Mol Immunol* 2005;42(4):501-10.
  34. Kuroda, H., et al., Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 2005;446(1):10-4.
  35. Vgenopoulou, S., et al., Immunohistochemical evaluation of immune response in invasive ductal breast cancer of not-otherspecified type. *Breast* 2003;12(3):172-8.
  36. Roda, J.M., et al., Natural killer cells produce T cell-recruiting chemokines in response to antibody-coated tumor cells. *Cancer Res* 2006;66(1):517-26.
  37. Zhang, C., et al., Imbalance of NKG2D and its inhibitory counterparts: how does tumor escape from innate immunity? *Int Immunopharmacol* 2005;5(7-8):1099-111.
  38. Biassoni R, Cantoni C, Pende D, Sivori S, Parolini S, Vitale M, Bottino C, Moretta A. Human natural killer cell receptors and co-receptors *Immunol Rev* 2001;181:203-14.
  39. Diefenbach A and Raulet DH. The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity. *Immunol Rev* 2002;188:9-21.
  40. Djeu JY, Jiang K, Wei S. A view to a kill: signals triggering cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2002;8:636-40.
  41. Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Tadokoro K, Juji T, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T. Identification of novel single nucleotide substitutions in the Nkp30 gene expressed in human natural killer cells. *Tissue Antigens* 2001;58:255-258.
  42. Gilboa, E., How tumors escape immune destruction and what we can do about it. *Cancer Immunol Immunother*, 1999. 48(7):382-5.
  43. Nowell, P.C., Tumor progression: a brief historical perspective. *Semin Cancer Biol*, 2002;12(4):261-6.
  44. Reichmann, E., The biological role of the Fas/FasL system during tumor formation and progression. *Semin Cancer Biol*, 2002;12(4):309-15.
  45. Whiteside, T.L., Signaling defects in T lymphocytes of patients with malignancy. *Cancer Immunol Immunother*, 1999;48(7):346-52.
  46. Kiessling, R., et al., Have tumor cells learnt from microorganisms how to fool the immune system? Escape from immune surveillance of tumors and microorganisms: emerging mechanisms and shared strategies. *Mol Med Today*, 2000;6(9):344-6.
  47. Caras, I., et al., Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 2004;53(12):1146-52.
  48. Menard, S., et al., Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*, 2003;22(42):6570-8.
  49. Bachtary, B., et al., Impact of radiotherapy with and without concurrent cisplatin on lymphocyte subpopulations in cervical cancer patients. *Anticancer Res*, 2005;25(6C):4673-8.
  50. Gasser S, Raulet DH. The DNA damage response arouses the immune system. *Cancer Res* 2006;66(8):3959-62.
  51. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1180-4. <http://www.cancer-diagnosis.nci.nih.gov/assessment/progress/clinical.html>

# Cáncer de vejiga avanzado

## *Advanced Bladder Cancer*

A M Silva<sup>1</sup>, G Cesarman<sup>1</sup>, I F Veja<sup>2</sup>, L Mijares<sup>1</sup>, A Cacho<sup>1</sup>, M Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ángeles Metropolitano; <sup>2</sup>Hospital Médica Sur; <sup>3</sup>CMN "Siglo XXI", IMSS

*Departamento de Hematología<sup>1</sup> y Anatomía Patológica<sup>2</sup> Hospital de Especialidades; Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS*

### Resumen

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes a nivel mundial. En etapas avanzadas, el tratamiento permite mejorar la calidad de vida y la supervivencia, alcanzando con esquemas de quimioterapia una mediana de supervivencia de hasta 12 meses. La búsqueda para ofrecer mejores esquemas terapéuticos lleva a incluir nuevos agentes con mecanismos de acción distintos. Este es el caso de una paciente de 48 años, con diagnóstico de cáncer de vejiga avanzado que fue tratada con una combinación de gemcitabina/cisplatino/bevacizumab y en quien se obtuvo respuesta completa después de seis ciclos de quimioterapia. La evaluación del tumor se hizo por PET-CT, lo que representa evidencia clínica del beneficio del tratamiento de quimioterapia de combinación con esquema estándar acompañada de un agente antiangiogénico

**Palabras clave:** cáncer de vejiga, quimioterapia, antiangiogénicos.

### Abstract

*Bladder cancer is one of the most frequent urologic malignancies world wide. In advanced disease, chemotherapy treatment is beneficial in terms of quality of life and prolonging survival. However the median survival is 12 months. The search of new combinations with different mechanism of action to try to offer better options, resulted in the treatment of a 48 year old woman, with advanced bladder cancer with a combination of Gemcitabine/Cisplatin /Bevacizumab, the patient obtained a Complete response after 6 cycles, the tumor assessment was done by PET-CT, this case represents clinical evidence of the combination of standard treatment plus an antiangiogenic agent.*

**Key words:** Bladder cancer, Chemotherapy, Antiangiogenics.

### Introducción

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes y la incidencia continúa incrementándose. A nivel mundial se reportaron 261 000 casos nuevos en el año 2005, de los cuales 115 000 murieron a causa de la enfermedad.<sup>1</sup> En México,<sup>2</sup> esta enfermedad es tres veces más frecuente en el hombre que en la mujer, observándose que su riesgo aumenta con la edad, principalmente después de los 50 años.

La histología más frecuente es el carcinoma de células transicionales, el cual representa hasta 85% de los casos. La estadificación es parte importante de la evaluación inicial, ya que en estadios tempranos de la enfermedad, la cirugía representa la piedra angular de tratamiento. En etapas locorregionalmente avanzadas se han alcanzado logros terapéuticos con el uso de quimiorradioterapia, lo cual ha permitido la preservación de órganos, con mejoría en la calidad de vida.<sup>3</sup> En etapas avanzadas, el tratamiento permite mejorar la calidad de vida y la sobrevida de dichos

pacientes, alcanzando con esquemas de quimioterapia efectiva, medianas de supervivencia de hasta 12 meses. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar en enfermedad metastásica era el esquema de M-VAC,<sup>4</sup> pero con una gran limitante debido a su toxicidad; recientemente ha surgido la combinación de platino más gemcitabina, la cual se compara con el régimen estándar de M-VAC y logra la misma supervivencia global y libre de enfermedad, pero con mejor tolerancia y avalado por la reciente publicación de resultados a largo plazo.<sup>5</sup> La mayoría de combinaciones usadas para esta neoplasia están basadas en cisplatino, produciendo mejoras en la calidad de vida, manteniendo una ventaja en sobrevida y reduciendo las toxicidades relacionadas con agentes tradicionales.

Con el advenimiento de la biología molecular se ha logrado un mejor conocimiento de los mecanismos de enfermedad, con lo que ha sido posible también el diseño de nuevos agentes, que se han incorporado a los agentes actualmente disponibles para uso clínico. Dentro de éstos, se

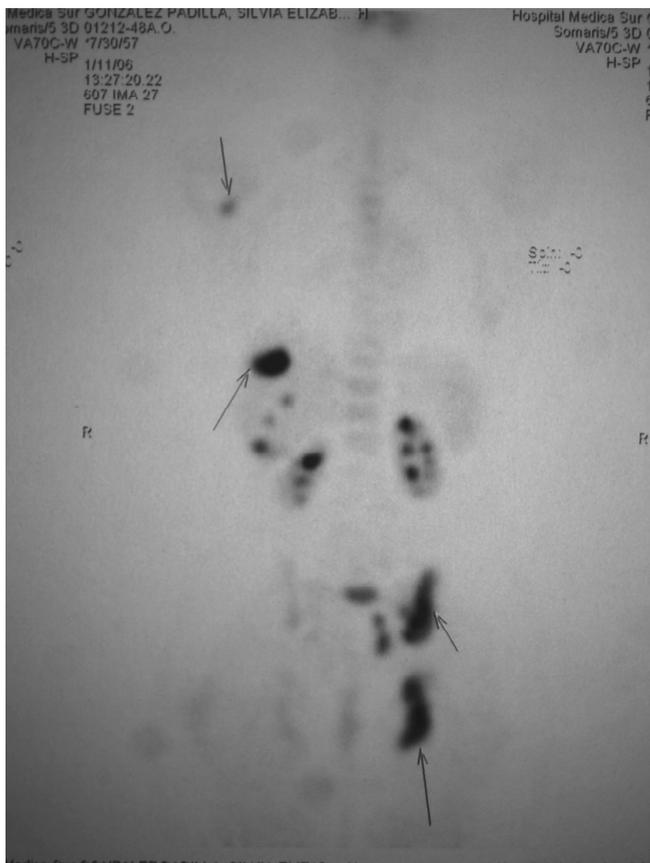


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones (enero, 2006).



Figura 2. Tomografía computada (enero, 2006).

destaca el anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) bevacizumab, ya aprobado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorectal avanzado combinado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico<sup>6</sup> y con resultados prometedores en otras neoplasias como pulmón, riñón y mama.



Figura 3. Tomografía computada (enero, 2006).

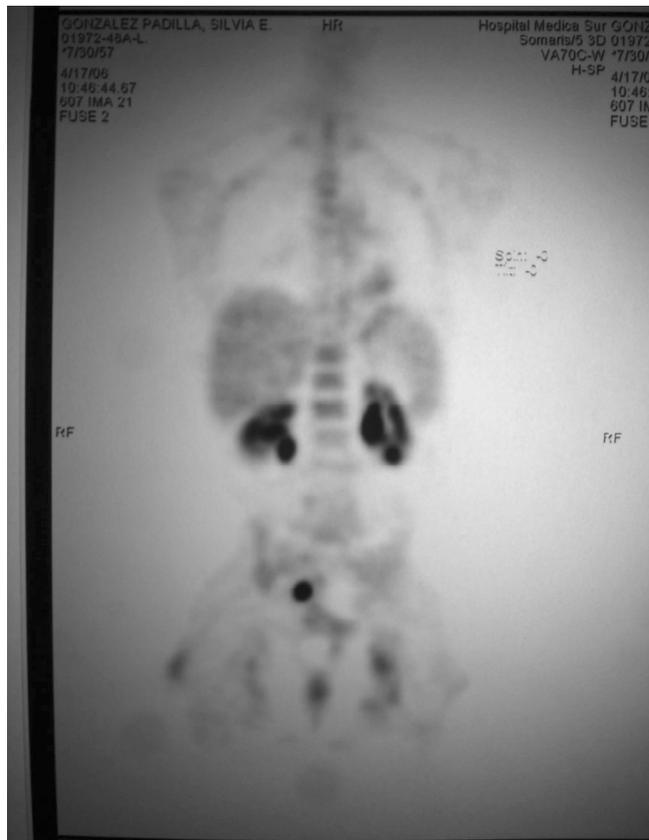


Figura 4. Tomografía por emisión de positrones (abril, 2006).

### Caso clínico

Se trata de paciente femenino de 48 años de edad. Entre sus antecedentes de importancia padeció de infecciones de vías urinarias crónicas de 1997 a 2002.

Su padecimiento inició en marzo 2002, presentando hematuria macroscópica y retención aguda de orina, por lo que acude con urólogo quien le realiza cistoscopia, con



Figura 5. Tomografía computada (abril, 2006).



Figura 6. Tomografía computada (abril, 2006).

hallazgo de tumoración de 2 x 3 cm se realiza biopsia con reporte de carcinoma de células transicionales. Es remitida con urólogo oncólogo para cistectomía radical, la que se realizó el 17 de abril de 2002 con reporte de patología de: carcinoma de células transicionales, grado IV de la clasificación de ASH, con áreas de diferenciación epidermoide, multicéntrico, infiltrando hasta el tercio interno de la capa muscular, con permeación vascular. Uréteres y uretra sin infiltración. Nueve ganglios pélvicos derechos sin metástasis, cuatro ganglios pélvicos izquierdos sin metástasis.

Fue valorada por el oncólogo médico para tratamiento adyuvante y recibió seis ciclos de gemcitabina + carboplatino, iniciando vigilancia en octubre 2002.

En julio 2005 presenta dolor en miembro pélvico izquierdo y es evaluada con estudios de imagen sin evidencia de actividad tumoral, recibiendo tratamiento sintomático por radiculopatía. En diciembre 2005 presenta incremento del

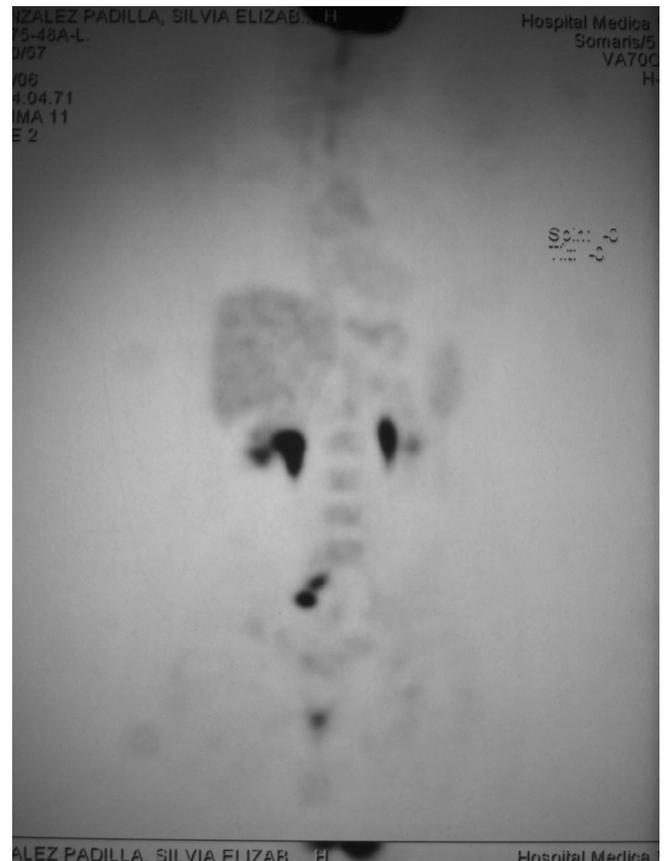


Figura 7. Tomografía por emisión de positrones (julio, 2006).

dolor en miembro pélvico izquierdo con limitación funcional, por lo que se realiza estudio de resonancia magnética nuclear de pelvis en enero 2006, con hallazgo de actividad tumoral ganglionar y músculo-esquelética de primario desconocido. Por lo anterior, se realiza estudio de tomografía con emisión de positrones y tomografía computada (PET-CT), que muestra incremento del metabolismo en hígado, acetábulo izquierdo y conglomerados ganglionares retroperitoneales. (Figuras 1, 2 y 3) A la exploración física, se encuentra con ECOG de 2, elevación de las pruebas de funcionamiento hepático (DHL, FA), trombocitosis y anemia.

En enero de 2006 inicia tratamiento con quimioterapia paliativa con esquema de gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, días 1, 8 y 15)/cisplatino (70 mg x m<sup>2</sup>, día 2)/bevacizumab (5 mg x m<sup>2</sup>, días 1 y 15), repitiéndose el esquema cada cuatro semanas. Después de tres ciclos de quimioterapia se realizó PET-CT para evaluar respuesta objetiva y se reporta "Disminución de volumen y número de lesiones; persiste aumento de actividad metabólica en relación con actividad tumoral en el segmento IV del hígado y en el acetábulo izquierdo" considerándose respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST (Figuras 4, 5 y 6).

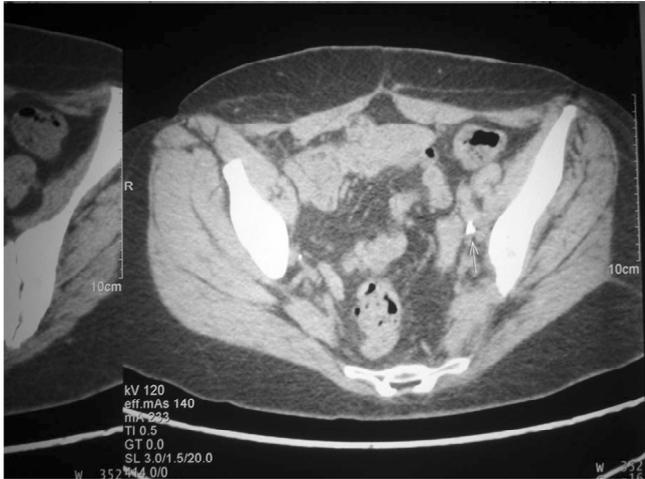


Figura 8. Tomografía computada (julio, 2006).

Continuó tres ciclos más de quimioterapia con el mismo esquema; se realizó nueva PET-CT para evaluación objetiva posterior a seis ciclos de quimioterapia con reporte de respuesta completa de acuerdo con RECIST (**Figuras 7, 8 y 9**).

#### Discusión:

El presente caso representa evidencia clínica del beneficio del tratamiento de quimioterapia de combinación con esquema estándar a pesar de haberse utilizado como tratamiento adyuvante, pero aunado con un agente antiangiogénico, observándose respuesta espectacular en esta paciente con enfermedad diseminada y con gran carga tumoral. El PET-CT nos permite correlacionar la respuesta clínica observada con estudios de imagen convencionales, y actualmente su uso clínico en esta neoplasia se encuentra en investigación para definir mejor su papel en la evaluación de la respuesta y garantizar una estadificación confiable. Es importante señalar que el presente caso no representa una evidencia suficiente que nos permita modificar nuestra práctica



Figura 9. Tomografía computada (julio, 2006).

diaria, pero ofrece una esperanza en la búsqueda de mejores resultados en el tratamiento del cáncer vesical avanzado, mismos que deberán ser confirmados en ensayos clínicos controlados, asegurando que dicha respuesta se acompañe de un control duradero de la enfermedad, que se refleje en una mayor sobrevida y calidad de vida.

#### Bibliografía:

1. [www.who.int/cancer/media/en/GlobalActionCancerEnglfull.pdf](http://www.who.int/cancer/media/en/GlobalActionCancerEnglfull.pdf)
2. [www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm](http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm)
3. Rodel C, Grabenbauer G, Kuhn R, Papadopoulos T, et al. Combined -modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 15; 20(14) : 3061-71.
4. Logothetis C, Dexeus F, Finn L, Sella A et al. A prospective randomized trial comparing M-VAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8 (6):1050-5.
5. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts J, Ricci S, Dogliotti L et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23 (21):4602-8.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T et al. Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350 (23):2335-42.