

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 8, NÚM. 2, MARZO-ABRIL 2009

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

¿Por qué le dieron el Premio Nobel de Medicina
a Harold zur Hausen en 2008?

ARTÍCULOS ORIGINALES

Características clínicas, respuesta terapéutica y supervivencia,
en relación con la edad, en pacientes con cáncer pulmonar
de células pequeñas (SCLC)

Niveles séricos de tiroglobulina como marcador de malignidad
en pacientes con nódulo tiroideo

Laparoscopia en cáncer gastrointestinal

Evaluación de la seguridad y eficacia de Filgrastim en el manejo
de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia,
en pacientes onco-hematológicos: reporte de experiencia clínica

CASO CLÍNICO

Rehabilitación mandibular



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • INBIOMED • ARTEMISA • LILACS



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editora en jefe

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

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

Coeditor

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo
Instituto Nacional de Cancerología



Mesa directiva 2008-2009

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos
Presidente

Dr. Rogelio Martínez Macías
Vicepresidente

Dra. Ana Myrryam Silva Uribe
Secretaria

Dra. Patricia Cortés Esteban
Tesorera

Vocales

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Dra. Sandra Sánchez Félix

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Coordinador de capítulos

Dr. Daniel Capdeville García

Consejeros

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Asistente editorial:

Mariela Melchor Melchor



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Alejandro González Peña

Director Editorial:

Julio Cabiedes H.

Directora Comercial:

Ma. del Carmen Solórzano

Marzo - Abril 2009, Vol. 8, Núm. 2

Editores asociados

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL

Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

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

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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. ÉDGAR 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

Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE

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

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

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@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología

y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción: \$ 1,000.00

Registro Núm.: 04-2003-090317145700102

Periodicidad: Seis números al año

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.

Comité editorial

DR. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ

Psicooncología

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas, partes blandas y óseas

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ HÉCTOR REYNALDO ARIAS CEBALLOS

Tumores de cabeza y cuello

DR. JAIME BERUMEN

Biología molecular

DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ

Tumores de tórax y mediastino

DR. JUAN MANUEL RUIZ MOLINA

Tumores de colon, recto y ano

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Piel y melanoma

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Comité Científico

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DRA. ROCÍO DEL SOCORRO CÁRDENAS CARDOS

Oncología pediátrica

DR. EFRÁÍN SALAS GONZÁLEZ

Tumores mamarios

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO

Oncología médica

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. ODILON FÉLIX QUIJANO CASTRO

Tumores ginecológicos

DR. ADRIÁN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. ARGELIA LARA

Cuidados Paliativos

DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ

Tumores urológicos

DR. CUAUHTÉMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

Página WEB

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Tumores neuroendocrinos

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Sociedades internacionales: ASCO, SLACOM Y FLASCA

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Coordinador residentes

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD

Relación con universidades

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Boletín

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Publisher

- Why did give the Nobel Prize
on Medicine to Harold zur Hausen in 2008?* 41
Dr. Jaime Berúmen

Original articles

- Clinical characteristics, response to treatment
and survival in relation to the age, in small cells
lung cancer (SCLC) patients* 43
Serrano-Olvera A et al.
- Serum levels of tyroglobulin like predictor
of malignancy in patients with thyroid nodule* 54
Rico-Morlán FJL et al.
- Laparoscopy in gastrointestinal cancer* 62
Medina-Villaseñor EA et al.
- Evaluation of efficacy and safety
of Filgrastim treatment of febrile neutropenia
post-chemotherapy or radiotherapy,
in onco-hematologic patients: clinical
experience report* 69
Sobrevilla-Calvo P et al.

Clinical case

- Mandibular rehabilitation: clinic case* 75
Cruz-Ramos ME et al.

Contenido

Editorial

- ¿Por qué le dieron el Premio Nobel
de Medicina a Harold zur Hausen en 2008?* 41
Dr. Jaime Berúmen

Artículos originales

- Características clínicas, respuesta terapéutica
y supervivencia, en relación con la edad,
en pacientes con cáncer pulmonar
de células pequeñas (SCLC)* 43
Serrano-Olvera A et al.
- Niveles séricos de tiroglobulina
como marcador de malignidad en pacientes
con nódulo tiroideo* 54
Rico-Morlán FJL et al.
- Laparoscopia en cáncer gastrointestinal* 62
Medina-Villaseñor EA et al.
- Evaluación de la seguridad y eficacia
de Filgrastim en el manejo de la neutropenia
febril posquimioterapia o radioterapia,
en pacientes onco-hematológicos:
reporte de experiencia clínica* 69
Sobrevilla-Calvo P et al.

Caso clínico

- Rehabilitación mandibular* 75
Cruz-Ramos ME et al. et al.

¿Por qué le dieron el Premio Nobel de Medicina a Harold zur Hausen en 2008?

★ Dr. Jaime Berúmen

El desarrollo de las vacunas profilácticas para prevenir la infección por algunos Virus del Papiloma Humano (VPH) vinculados a la etiología del cáncer del cuello uterino (CC) y su lanzamiento comercial en el 2006, seguramente motivó al comité Nobel para darle el Premio Nobel de la edición 2008 a uno o varios científicos relacionados con esos avances. Y no es para menos, es la primera vacuna que puede prevenir un tipo de cáncer, en este caso a través de evitar la infección de los VPHs oncogénicos identificados como agentes etiológicos del CC, el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial. ¿Por qué seleccionó el comité Nobel al Profesor Harold zur Hausen?, si realmente zur Hausen no participó directamente en el desarrollo de las vacunas preventivas para el VPH. Pues ni más ni menos, porque prácticamente zur Hausen es el padre putativo de los virus del papiloma humano ligados al cáncer, ya que en su laboratorio del “Krebsforschungszentrum” en Heidelberg, Alemania se descubrieron y aislaron los VPHs oncogénicos hace casi 30 años.

Harold zur Hausen postuló, a principios de la década de 1970, que probablemente el VPH era el agente causal del cáncer del cuello uterino (CC), una época en la que la hipótesis del virus del Herpes simple tipo 2 (VH) era la hipótesis reina, y muy pocos o casi nadie apoyaron la hipótesis de zur Hausen, quizá sólo sus estudiantes de doctorado (no les quedaba otra) como Lutz Gissman. La Hipótesis del VH fue desechada a finales de 1970 cuando no se pudo identificar el genoma del VH en la mayoría de los CC con la novedosa técnica de hibridación de DNA,

el “Southern blot” diseñada en 1975 por Erwin Southern. En los condilomas acuminados y las verrugas planas y vulgares, detectadas frecuentemente en la piel, ya se había identificado con microscopía electrónica la presencia del virus del papiloma humano en 1968. Basado en reportes anecdóticos de la esporádica conversión maligna de condilomas acuminados en CC, zur Hausen postuló en 1972 la hipótesis de que la infección por el VPH presente en los condilomas pudiera ser el agente etiológico del CC. Para demostrar esa hipótesis inició una gran “persecución” de los VPHs por todo tipo de lesiones cervicales. A finales de 1970, con la poderosa tecnología de DNA, aislaron el genoma viral de los VPHs identificados en las verrugas y por ensayos de hibridación y restricción, quedó claro que los aislados de diferentes muestras clínicas no eran exactamente iguales, por lo que fueron clasificados como tipos 1, 2, 3, 4 y así sucesivamente conforme se fueron descubriendo nuevos VPHs. Utilizando el DNA del VPH1 como sonda, Lutz Gissman, entonces profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen, identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado en 1980 y con la sonda del VPH6 descubrieron el VPH11 en un papiloma laríngeo en 1982. El punto crucial se dio en 1983 cuando Matías Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH16, y un año después el VPH18, a partir de muestras de CC. Posteriormente, se demostró que estos 2 tipos virales se encuentran en el 60-70% de los CC. Esta fue la primera evidencia experimental concreta de la asociación del VPH con el CC. Con esos descubrimientos rápidamente se fortaleció

★ Coordinador del Comité de Biología Molecular SMeO.
E mail: jaimeberumen@hotmail.com

la hipótesis del VPH como agente etiológico del CC y creció exponencialmente en todo el mundo el interés por la investigación de la relación del VPH con el CC y otras neoplasias genitales. Posteriormente el grupo de zur Hausen, el cual se expandió rápidamente en el Krebsforschungszentrum, descubrió otros tipos virales y varios mecanismos moleculares por los cuales los VPHs participan en la carcinogénesis. Por ejemplo, descubrieron en 1985 que en la mayoría de los CC el genoma viral se integra al genoma celular, preservando siempre los oncogenes E6 y E7 y perdiendo o interrumpiendo el gen E2. Por el contrario, en las lesiones pre-invasoras del cérvix el genoma viral se encuentra en forma episomal (circular) fuera de genoma celular y con el gen E2 completo. El gen E2 reprime la actividad de los oncogenes virales, por lo que zur Hausen postuló que el rompimiento de E2 durante la integración era un evento indispensable para la activación de los oncogenes virales y con ello la progresión tumoral de las lesiones pre-invasoras a cáncer invasor. Posteriormente se demostró que los VPHs, aunque son indispensables, no son capaces por sí solos de producir la invasión tumoral. Los VPHs estimulan continuamente el crecimiento tumoral, esto favorece que en un periodo de tiempo generalmente largo se generen mutaciones al azar en el genoma celular, algunas de ellas le confieren mayores capacidades oncogénicas a la célula neoplásica. Con base en datos experimentales generados en su laboratorio, zur Hausen postuló que para la evolución al fenotipo invasor es necesaria la pérdida sucesiva de varios genes supresores tumorales.

Algunos integrantes del grupo de zur Hausen, como Lutz Gissman, han participado en la generación de conocimientos de la respuesta inmune del huésped contra el VPH y las células tumorales. Sin embargo, no participaron directamente en el desarrollo de las vacunas preventivas que se utilizan actualmente, las cuales están basadas en la utilidad de los “virus like particles” o VLPs que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio. Para el desarrollo de los VLPs y los estudios de vacunación preventiva en fase pre-clínica participaron varios grupos de investigación, entre ellos el de John Schiller, del “National Cancer Institute” de Estados Unidos. Las fases clínicas para probar la utilidad de la vacuna en seres humanos prácticamente han sido patrocinadas por la industria farmacéutica siguiendo metodologías bien establecidas, para las cuales no se ha requerido de mucha creatividad, sino más bien de seguir los protocolos establecidos, epidemiólogos bien entrenados y mucho dinero para realizarlos.

Es evidente que el espíritu visionario, la creatividad y tenacidad de zur Hausen revolucionaron el conocimiento y crearon nuevos paradigmas para entender la etiología viral del cáncer. Asimismo, gracias a la generosidad de zur Hausen y Gissman, que rápidamente cedieron las sondas de los VPHs 6, 11, 16 y 18, se generaron grupos de investigación en el tema por todo el mundo, se descubrieron muchos otros VPHs y la investigación avanzó rápidamente para entender cómo los virus causan cáncer y el desarrollo de las vacunas profilácticas.

Características clínicas, respuesta terapéutica y supervivencia, en relación con la edad, en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC)

Clinical characteristics, response to treatment and survival in relation to the age, in small cells lung cancer (SCLC) patients

Serrano-Olvera A¹, Gerson R².

▷ RESUMEN

Antecedentes: El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer; una variante de este tumor a nivel pulmonar es el de células pequeñas (SCLC), que representa 20% de los casos, la mayoría se presenta con enfermedad metastásica al diagnóstico, por lo que la expectativa de supervivencia media es limitada. Se ha analizado el valor pronóstico de diversos factores clínicos y bioquímicos, la edad podría influir en el pronóstico.

Objetivos: Determinar la supervivencia, respuesta a quimioterapia y características clínicas, en pacientes menores y mayores de 60 años con SCLC.

Pacientes y métodos: Treinta y nueve pacientes con diagnóstico confirmado de SCLC, ambos géneros, atendidos entre enero de 1993 y diciembre del 2007. Se conformaron 2 grupos: 1) < 60 años y 2) > 60 años. Para la totalidad y en cada grupo, se analizó: edad, historia familiar de neoplasias, comorbilidad, tabaquismo, síntomas, ECOG, etapa clínica, nivel sérico de hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina; expresión de sinaptofisina, cromogranina A, enolasa neuronal-específica, respuesta a la quimioterapia, tiempo a la progresión (TTP), supervivencia global.

Resultados: De 222 casos con cáncer pulmonar, 39 fueron SCLC (17.5%); la mediana de edad 64 años,

▷ ABSTRACT

Background: Lung cancer is the most important cause of death from cancer. SCLC represents 20% of cases; the majority has metastatic disease, reason why survival expectancy is limited. Several clinical and biochemical factors have been analyzed as prognostic factors, age at diagnosis could influence the prognosis.

Objectives: To determine overall survival, response to chemotherapy and clinical characteristics in SCLC patients younger and older than 60 years of age.

Patients and methods: 39 patients with confirmed diagnosis of SCLC, both genders, were treated between January 1993 and December 2007. Two groups were designed: 1) < 60 years, 2) > 60 years. Age, oncologic family history, comorbidity, smoking, symptoms, clinical stage, hemoglobin, platelets, lactic dehydrogenase, albumin serum level, synaptophysine, chromogranine A, neuronal-specific enolase, response to chemotherapy, time to progression (TTP) and overall survival were analyzed on all patients and each group.

Results: From 222 cases with lung cancer, 39 were SCLC (17.5%); median age 64 years, range 45-88; 18 cases (46.1%) in group 1 and 21 (53.8%) > 60 years old ($p = 0.000$). We did not observe differences among gender, family history, other comorbidities, smoking, ECOG, symptoms, and clinical stage nor metastatic sites ($p > 0.05$). On 17 evaluable cases with stage IIIB and IV, treated with cisplatin

1 Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC y Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F. 2 Directora del Centro de Cáncer, Centro Médico ABC. México D.F.

Correspondencia: Dr. J. Alberto Serrano-Olvera. Departamento de Oncología Médica. Centro Médico ABC; México D.F. Torre médica II-Edificio Donald McKenzie, Sur 136 # 116-2c, Col. las Américas, México D.F. C.P. 01120. Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx

rango 45 a 88; 18 casos (46.1%) en el grupo 1 y 21 (53.8%) > 60 años ($p = 0.000$). No se observó diferencia en relación al género, historia familiar, comorbilidad, tabaquismo, ECOG, síntomas, etapa clínica ni sitios metastásicos ($p > 0.05$). En 17 casos evaluables con etapa IIIB y IV, tratados con platino y etopósido, se detectó RC 2 (11.8%), RP 8 (47%), estabilidad 2 (11.8%), progresión 5 (29.4%), índice de respuesta (58.8%); duración de respuesta 2 meses (1 a 36), TTP 4.7 meses (0.7 a 36). No se observó diferencia entre la respuesta terapéutica, supervivencia global y los grupos de edad ($p > 0.05$). ECOG, género, edad > 70 años y metástasis cerebrales tampoco se relacionaron con la supervivencia ($p > 0.05$). Los pacientes con etapa IIIB-IV tuvieron mediana de supervivencia 10 meses *vs.* 11 en etapas I-IIIa, $p = 0.047$.

Conclusiones: En nuestro estudio, la edad no representó un factor pronóstico de la supervivencia, ni de la respuesta a la quimioterapia en SCLC. Las etapas clínicas avanzadas (IIIB y IV) son el único factor pronóstico de la supervivencia en SCLC.

Palabras clave: cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células pequeñas, supervivencia, factores pronóstico.

and etoposide, we detected 2 RC (11.8%), 8 RP (47%), stable disease 2 (11.8%), progression 5 (29.4%), ORR (58.8%); median duration response 2 months (1-36), TTP 4.7 months, (0.7-36). No differences in therapeutic response or overall survival were observed in relation to age at the diagnosis ($p > 0.05$). ECOG, gender, age > 70 years old, and brain metastasis do not correlate with overall survival ($p > 0.05$). The patients with stage IIIB and IV had median overall survival 10 months while it was 11 months in stage I-IIIa, $p = 0.047$.

Conclusions: In this study, age at the diagnosis is not a prognostic factor for survival or response to chemotherapy in SCLC. Advanced clinical stages (IIIB and IV) are the most important prognostic factor.

Key words: lung cancer, small-cell lung cancer, survival, prognostic factors.

► INTRODUCCIÓN

En el mundo, durante 2002 se registraron más de 1,179,000 casos nuevos de cáncer pulmonar, la mayoría se diagnosticó en hombres, de los que fallecieron 848,000 en el mismo año.¹ El Registro Histopatológico de Neoplasias en México del 2003 detectó 4609 muertes en hombres y 2141 en mujeres a causa de neoplasias originadas a nivel pulmonar.² Un estudio reciente mostró que los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Nuevo León y Tampico tienen el más alto índice de mortalidad anual por cáncer pulmonar, ajustado por edad.³

En México, la gran mayoría de los casos con cáncer se atienden en instituciones gubernamentales (Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría de Salud, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado) y cerca del 4% son atendidos a nivel privado. Un análisis de tendencias acerca de la mortalidad por cáncer pulmonar reportó que ésta aumentó 91% entre hombres y 47.9% en mujeres, cuando se comparó la mortalidad observada de 1970 a 1974 y la de 1995 a 1999.⁴ Recientemente, se ha informado que el cáncer pulmonar induce 11.5% de las muertes por cáncer en México, con una tasa de 6.5 por 100 mil habitantes.³

El cáncer de células no pequeñas (NSCLC), representa 80 a 85% de los casos de cáncer pulmonar, en este grupo se integran diferentes variedades histológicas, cada una con características clínicas distintas. Los factores considerados con potencial para determinar el pronóstico de los pacientes afectados por NSCLC, son la etapa clínica al diagnóstico y el estado físico funcional de los pacientes, no obstante, diversos estudios han detectado cambios en el comportamiento clínico y la supervivencia entre pacientes jóvenes y mayores de edad, fumadores y no fumadores, géneros, estirpes histológicas; sin embargo, el acercamiento terapéutico depende de la etapa clínica y no necesariamente de la variedad histológica.

La contraparte del NSCLC es el cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC), el cual genera entre 15 y 20% de la totalidad de los casos, en Estados Unidos para el año 2008, se estiman 215 mil nuevos casos con cáncer pulmonar, de los cuales 15% serán del tipo SCLC.⁴ Esta neoplasia comparte características morfológicas, estructurales, inmunohistoquímicas y moleculares con los tumores neuroendocrinos; no obstante, tiene características distintivas.⁵ Este cáncer se presenta con mayor frecuencia entre fumadores^{6,7} y un porcentaje mayoritario se

registra en individuos mayores de 70 años. El SCLC se caracteriza por su rápido doblaje celular, alta fracción de crecimiento y metastagenicidad,⁵ lo que le confiere un carácter agresivo. Se ha informado que entre 60 y 65% de los casos son diagnosticados en etapa metastásica donde la expectativa de supervivencia sin tratamiento, es de 2 a 4 meses.^{8,9} Esta neoplasia es altamente quimio-sensible, por lo que la quimioterapia es considerada como la piedra angular del tratamiento; el índice de respuesta observado en enfermedad limitada es de 70 a 80% y de 60 a 70% en enfermedad extensa,¹⁰ mientras que la mediana de supervivencia es de 12 a 16 meses y de 7 a 11 meses con enfermedad limitada y extensa, respectivamente.¹¹ Sin embargo, una proporción pequeña de pacientes con enfermedad limitada (7 a 15%) puede sobrevivir 5 años,¹² no obstante, se ha reportado un aumento en la mediana de supervivencia de 12 a 17 meses.¹³ Diversos factores pronóstico han sido estudiados en SCLC, entre ellos el estado físico funcional, la etapa clínica, el sitio anatómico de metástasis, nivel sérico de deshidrogenasa láctica, antígeno carcinoembrionario, enolasa neuronal-específica, cromogranina A; sin embargo, el valor pronóstico de estos parámetros es controvertido.⁹

La edad al diagnóstico ha sido considerada como un factor pronóstico, un análisis de 96 pacientes determinó que esta variedad representaba 21% de los casos, 28% de ellos se identificó en menores de 65 años y se observó que conforme aumentó la edad la proporción de pacientes que no recibía tratamiento era mayor;¹⁴ sin embargo, otros estudios no han detectado relación entre la edad al diagnóstico y la supervivencia.¹⁵ La edad es un factor que influye en la toma de decisiones al momento de planear un tratamiento. Brown,¹⁴ detectó que 41% de los pacientes mayores de 75 años con SCLC, recibieron quimioterapia comparado con 64% de aquellos entre 65 y 74 años y 79% en menores de 65 años. Cottin *et al.*,¹⁶ en su estudio informaron que la mayoría eran pacientes con SCLC, tenían mal estado general y edad avanzada.

El objetivo de este estudio fue determinar y comparar las características clínicas, el comportamiento, la respuesta terapéutica y la supervivencia global, en pacientes con SCLC, en relación con la edad al momento del diagnóstico.

► PACIENTES Y MÉTODOS

A partir de una base de datos para pacientes con cáncer pulmonar, construida del 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2007, se seleccionaron los pacientes con diagnóstico confirmado, citológica o histológicamente, de cáncer pulmonar de células pequeñas que

fueron atendidos al menos en una ocasión y/o tratados por nuestro grupo. Otros criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad, sin distinción de género. Se excluyeron aquellos casos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, carcinoma primario desconocido, carcinoma neuroendocrino de células grandes, carcinoides y neoplasias primarias distintas al carcinoma pulmonar.

Cada caso se valoró en forma retrospectiva y, a partir de los registros clínicos, se obtuvieron los datos de: género, edad al diagnóstico, historia familiar de neoplasias, comorbilidad, tabaquismo, ECOG, variedad histológica (de acuerdo con la clasificación internacional de la OMS), etapa clínica (de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC), sintomatología, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico, sitios de metástasis al diagnóstico, nivel sérico de hemoglobina, conteo plaquetario, nivel sérico de deshidrogenasa láctica y albúmina iniciales, tratamiento empleado por etapa clínica, tipo de quimioterapia utilizada. Además, en los casos con etapa IIIB o IV tratados con quimioterapia, se evaluó la respuesta terapéutica de acuerdo con los criterios de la OMS, y la supervivencia global, la cual fue considerada como el tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico del cáncer pulmonar y hasta la fecha de la muerte o de la última visita.

Las variables en estudio fueron analizadas y comparadas en dos grupos de edad que se crearon arbitrariamente con la intención de determinar el comportamiento clínico y la supervivencia global de acuerdo con la edad del paciente al momento del diagnóstico. Los grupos etáreos contruidos fueron: 1) < 60 años y 2) > 60 años.

Para analizar las variables del estudio se utilizaron los métodos de la estadística descriptiva (mediana, promedio, desviación estándar) y de acuerdo con el tipo de variable se emplearon las pruebas de χ^2 , Kruskal-Wallis, ANOVA, t de Student-no pareada. La supervivencia se analizó a través del método de Kaplan-Meier.

► RESULTADOS

En los 15 años que comprendió la base de datos, se registraron 222 casos de cáncer pulmonar, de los cuales 39 fueron catalogados como células pequeñas (17.5%); la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 64 años, rango 45 a 88; se detectaron 18 casos (46.1%) en pacientes menores y 21 (53.8%) en mayores de 60 años ($p = 0.000$). La **Tabla 1** muestra las características generales de la población analizada, donde se observa que este tipo de cáncer predominó en los hombres (59%), un porcentaje similar tuvo antecedentes familiares de neoplasia, siendo las más frecuentes el cáncer pulmonar

Tabla 1.

Características generales de las poblaciones analizadas

	Grupo total n = pts (%)	< 60 años n = pts (%)	> 60 años n = pts (%)	Valor de P
Número de pacientes	39 (100)	18 (46.1)	21 (53.8)	
Edad (años)				
Promedio	62.9 ± 11.5	52.28 ± 4.86	72.14 ± 4.86	0.000
Mediana	64	54	72	
Rango	45 - 88	45 - 59	60 - 88	
Género				
Masculino	23 (59)	11 (61.1)	12 (57.1)	0.940
Femenino	16 (41)	7 (38.9)	9 (42.9)	
Historia familiar de neoplasia				
Positiva	23 (59)	12 (66.6)	11 (52.3)	0.563
Negativa	16 (41)	6 (33.3)	10 (47.7)	
Neoplasias en la familia				
Número de familiares	37 (100)	22 (100)	15 (100)	0.916
Pulmón	8 (21.6)	5 (22.7)	3 (20)	
Mama	5 (13.5)	3 (13.6)	2 (13.3)	
Linfomas	4 (10.8)	2 (9.1)	2 (13.3)	
Cervicouterino	3 (8.1)	3 (13.6)		
Laringe	2 (5.4)		2 (13.3)	
Testículo	2 (5.4)	1 (4.5)	1 (6.6)	
Endometrio	2 (5.4)	2 (9.1)		
Colon	2 (5.4)	1 (4.5)	2 (13.3)	
Otras	6 (16.2)	6 (27.3)	5 (33.3)	
Comorbilidad				
Sí	21 (53.9)	9 (50)	12 (57.1)	0.921
No	16 (41)	8 (44.4)	8 (30.1)	
No conocido	2 (5.1)	1 (5.5)	1 (4.7)	
Patología asociada				
Hipertensión arterial	4 (10.2)	2 (11.1)	2 (9.5)	0.568
Vasculares	5 (23.8)	3 (16.6)	2 (9.5)	
Tumor benigno	4 (19)	1 (5.5)	3 (14.3)	
Disritmia	3 (14.3)	1 (5.5)	2 (9.5)	
Segunda neoplasia	3 (14.3)	2 (11.1)	1 (4.7)	
Otras	6 (28.4)	4 (22.2)	7 (33.3)	
Número de patologías asociadas				
Una patología	12 (57.1)	5 (27.8)	7 (33.3)	1.000
Dos patologías	9 (48.1)	4 (22.2)	5 (23.8)	
Tabaquismo				
Sí	35 (89.7)	15 (83.3)	20 (95.2)	0.318
No	2 (5.1)	2 (11.1)		
No registrado	2 (5.1)	1 (5.5)	1 (4.8)	

(21.6%) y mamario (13.5%). La mayoría de los pacientes tuvo comorbilidad asociada, las alteraciones vasculares fueron las más comunes (23.8%), seguidas de los tumores

benignos (19%), disritmias (14.3%) y segundas neoplasias (14.3%), 57% de la población tuvo una sola patología asociada. Treinta y cinco pacientes fueron fumadores

(89.7%). Sin embargo, en ninguno de estos parámetros se observó diferencia estadística cuando se analizaron los subgrupos de pacientes menores y mayores de 60 años ($p > 0.05$).

La **Tabla 2** integra el estado funcional, sintomatología y características de la neoplasia al diagnóstico. La mayoría de los pacientes fueron catalogados con ECOG 1-2 (84.6%); 29 pacientes (74.3%) eran sintomáticos al diagnóstico y sólo 4 (10.2%) estaban asintomáticos; el síntoma más frecuente fue el dolor torácico u óseo (34.5%), seguido de tos (31%), alteraciones neurológicas (24.1%) así como disnea (17.2%) y pérdida de peso (17.2%). En un paciente con alteraciones neurológicas se identificó un síndrome cerebeloso paraneoplásico, mediado por anticuerpos antiHu. Las etapas clínicas IIIB y IV fueron las principales, con 4 (10.2%) y 26 casos (66.6%), respectivamente. Entre los 26 casos con etapa IV al diagnóstico, los sitios de metástasis fueron a nivel de hueso (34.6%), cerebro (34.6%) y glándulas suprarrenales (23.1%); además, 13 de los 26 casos (50%) tenían al menos dos sitios de actividad metastásica.

En el grupo de pacientes < 60 años predominó el ECOG 2 (50% *vs.* 33.3%), dolor (46.1% *vs.* 25%), alteraciones neurológicas (30.7% *vs.* 18.7%), metástasis cerebrales (41.6% *vs.* 28.6%) y hepáticas (25% *vs.* 14.3%); mientras que en el grupo > 60 años fue frecuente la pérdida de peso (7.7% *vs.* 25%) y la afectación del pulmón contralateral (8.3% *vs.* 28.6%); sin embargo, ninguna de estas variables mostró diferencia estadística ($p > 0.05$).

Se obtuvo el nivel sérico de hemoglobina y conteo plaquetario (al diagnóstico) en 26 casos, la mediana de hemoglobina fue de 15, rango 10.6 a 18.6 g/dL, sólo un paciente (3.8%) tuvo hemoglobina menor a 11 g/dL; la mediana plaquetaria fue 260 mil/mm³, rango 85 a 690, 2 pacientes (7.7%) tuvieron cifras superiores a 450 mil y uno (3.8%) menor de 150 mil. La albúmina se determinó en 13 pacientes, la mediana fue de 4.0 g/L, rango 2.7 a 5.2, dos pacientes (15.4%) tuvieron nivel sérico inferior a 3.5 g/L. La deshidrogenasa láctica se determinó en 17 pacientes, mediana 238.6 U/dL, rango 111 a 830, tres (17.6%) tuvieron niveles por arriba de 250 U/L. En pocos pacientes se determinó, por método inmunohistoquímico, el estado de sinaptofisina (7 casos); AE1/AE3 (en 5) y cromogranina A (en 6); el resultado de estas pruebas fue positivo en 6/7 para sinaptofisina (85.7%), 4/5 en AE1/AE3 (80%) y 4/6 para cromogranina A (66.6%).

Las modalidades terapéuticas empleadas, para cada etapa clínica y grupo de pacientes se muestran en la **Tabla 3**. El paciente con etapa I fue tratado con lobectomía y 6 ciclos de quimioterapia adyuvante; tuvo intervalo libre de enfermedad de 10 meses y recurrió en hueso,

recibió radioterapia en la región dorsal seguida de 6 ciclos de gemcitabina e irinotecan, cursó con respuesta completa. Los dos pacientes con etapa II fueron tratados con resección quirúrgica, uno recibió 1 ciclo de paclitaxel/carboplatino adyuvante y se suspendió por toxicidad neurológica, tuvo seguimiento de 12 meses, el otro paciente recibió radioterapia y 6 ciclos de gemcitabina/carboplatino adyuvante. De los cinco casos con etapa IIIA, dos no regresaron a consulta, los tres restantes fueron tratados con quimioterapia y radioterapia, 2 con respuesta completa y uno parcial, los dos con respuesta completa se perdieron de seguimiento y el otro murió a los 14 meses por progresión de la neoplasia.

En los cuatro casos con etapa IIIB, uno tratado con quimio y radioterapia tuvo respuesta completa sostenida por 12 meses y recurrió a nivel óseo y hepático, falleció después de 22 meses de seguimiento; los otros 3 pacientes recibieron quimioterapia, uno sólo 2 ciclos y falleció sin haberse evaluado la respuesta al tratamiento, uno tuvo enfermedad estable, por lo que recibió una segunda línea y el otro progresó, recibió otras 2 líneas distintas de tratamiento mostrando progresión sistémica; ambos fallecieron a los 10 y 11 meses, respectivamente. De los 26 pacientes en etapa IV, 5 no recibieron tratamiento y los otros 21 fueron tratados con quimioterapia; se detectaron 2 con respuesta completa (11.1%), 7 parciales (38.9%), 2 con estabilidad y 7 con progresión de la neoplasia, 3 casos no fueron valorables (en uno la terapia se suspendió por sangrado de tubo digestivo severo y no se reinició, otro fue tratado en otro hospital y uno más falleció poco tiempo después de haber aplicado el primer ciclo, la muerte se atribuyó a los efectos directos de la neoplasia). De los nueve que tuvieron metástasis cerebrales al diagnóstico sólo 5 se trataron con radioterapia a holocráneo. El paciente con etapa clínica desconocido no regresó a consulta.

En los 19 pacientes con etapa IIIB y IV, tratados con etopósido y análogos del platino, la mediana de ciclos aplicados fue de 4, rango 1 a 8; de los 19 pacientes 2 no fueron evaluables. Entre los 17 pacientes restantes detectamos respuesta completa en 2 (11.8%), parcial en 8 (47%), estabilidad 2 (11.8%), progresión 5 (29.4%), índice de respuesta (58.8%); la mediana de duración de respuesta fue de 2 meses, rango 1 a 36 y el tiempo a la progresión fue 4.7 meses, rango 0.7 a 36 meses. En los otros 5 pacientes tratados con esquemas diferentes a platino/etopósido se observaron 2 respuestas completas (40%), uno con estabilidad y 2 con progresión, índice de respuesta 40%. El tiempo libre a la progresión fue 5.4 meses, rango 0.7 a 12 meses. No se observó diferencia entre la respuesta terapéutica y los grupos de edad.

Tabla 2.
Características del cáncer al diagnóstico

	Grupo total n = pts (%)	< 60 años n = pts (%)	> 60 años n = pts (%)	Valor de P
Número de pacientes	39	18	21	
ECOG				
0	1 (2.5)	1 (5.5)		0.391
1	17 (43.6)	6 (33.3)	11 (52.1)	
2	16 (41)	9 (50)	7 (33.3)	
3	2 (5.1)	1 (5.5)	1 (4.7)	
No registrado	3 (7.7)	1 (5.5)	2 (9.5)	
Sintomatología al diagnóstico				
Asintomático	4 (10.2)	2 (11.1)	2 (9.5)	1.000
Sintomático	29 (74.3)	13 (72.2)	16 (76.2)	
No registrado	6 (15.4)	3 (16.6)	3 (14.3)	
Síntomas relacionados				
Tos	9 (31)	4 (30.7)	5 (31.2)	0.720
Dolor	10 (34.5)	6 (46.1)	4 (25)	
Disnea	5 (17.2)	2 (15.4)	3 (18.7)	
Pérdida de peso	5 (17.2)	1 (7.7)	4 (25)	
Neumonía	4 (13.8)	2 (15.4)	2 (12.5)	
Déficit neurológico	7 (24.1)	4 (30.7)	3 (18.7)	
Disfonía	3 (10.2)	2 (15.4)	2 (12.5)	
Otros síntomas	10 (34.5)	6 (46.1)	7 (43.7)	
Etapas clínicas al diagnóstico				
Etapas I	1 (2.5)	1 (5.5)		1.000
Etapas II	2 (5.2)		2 (9.5)	
Etapas IIIA	5 (12.8)	3 (16.6)	2 (9.5)	
Etapas IIIB	4 (10.2)	2 (11.1)	2 (9.5)	
Etapas IV	26 (66.6)	12 (66.6)	14 (66.6)	
No conocida	1 (2.5)		1 (4.7)	
Sitios de metástasis				
Hueso	9 (34.6)	4 (33.3)	5 (35.7)	0.895
Sistema nervioso central	9 (34.6)	5 (41.6)	4 (28.6)	
Hígado	5 (19.2)	3 (25)	2 (14.3)	
Pulmón contralateral	5 (19.2)	1 (8.3)	4 (28.6)	
Ganglios supraclaviculares	5 (19.2)	2 (16.6)	3 (21.4)	
Suprarrenal	6 (23.1)	3 (25)	3 (21.4)	
Otros	2 (7.7)	1 (8.3)	1 (7.1)	
Número de sitios metastásicos				
1 sitio	12 (46.1)	6 (50)	7 (50)	0.694
2 sitios	13 (50)	6 (50)	6 (42.8)	
3 o más sitios	1 (3.8)		1 (7.1)	
No conocido				

La evolución de los pacientes en etapa I-II, así como en quienes tuvieron una respuesta completa con etapas IIIA-IV, se muestra en la **Tabla 3**. Dieciocho de los 23 pacientes tratados con etapa IIIA-IV recibieron una segunda línea de quimioterapia (65.2%) y 7 de los 23

(30.4%) una tercera línea de tratamiento, los esquemas de tratamiento en segunda y tercera línea resultaron diversos, pero las combinaciones fueron las más frecuentes; no obstante, no se observó ninguna respuesta completa o parcial, en la segunda o tercera línea.

Tabla 3.

Modalidades terapéuticas empleadas por etapa clínica y grupo de edad

	Grupo Total n = 39 (%)	< 60 años n = pts (%)	> 60 años n = pts (%)	Respuesta observada	Observaciones
Etapa clínica I					
Cirugía + QT adyuvante (PE)	1				Vivo SAT, recurrencia ósea
Etapa clínica II					
Cirugía + QT adyuvante*	2		2		1 perdido SAT, 1 vivo SAT
Etapa clínica IIIA					
QT + radioterapia(&)	3	1	2	2 RC, 1 RP	2 perdidos SAT, 1 RP progresó a encéfalo
No recibió tratamiento	2	2			
Etapa clínica IIIB					
QT + radioterapia (&)	1	1		1 RC	1 con recurrencia hepática
QT sola	3	2	1	1 EE, 1 Pr, 1 NV	
Etapa clínica IV					
Quimioterapia sola	21	10	11	2 RC, 7 RP,	1 recurrencia local,
PE	16	8	8	2 EE, 7 Pr,	1 desarrolló sarcoma
GCb	2	1	1	3 NV	granulocítico en cerebro,
TCb	2		2		murió SAT.
ICis	1	1			
No tratamiento	5	2	3		
Respuesta terapéutica a PE-EC IIIB y IV					
Completa	2 (11.8)		5 (50)		
Parcial	8 (47)	2 (22.2)	1 (10)		
Enfermedad estable	2 (11.8)	3 (33.3)	2 (20)		
Progresión	5 (29.4)	1 (11.1)	2 (20)		
No valorable	2 (11.8)	3 (33.3)			

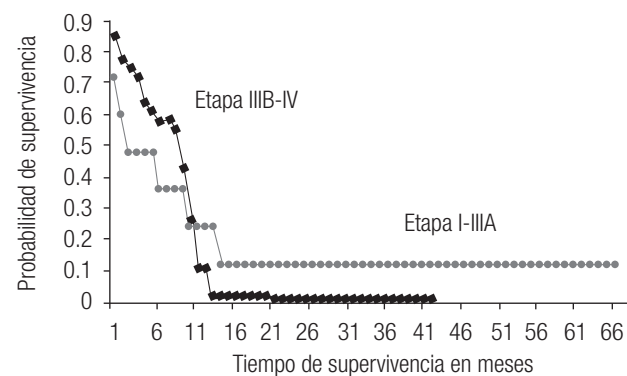
QT: quimioterapia; PE: cisplatino y etopósido; TCb: paclitaxel y carboplatino; GCb: gemcitabina y carboplatino; ICis: Irinotecan y cisplatino.*Un paciente recibió TCb y otro GCb. (&): 2 pacientes recibieron PE y uno TC. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Pr: progresión; NV: no valorado. SAT: sin actividad tumoral; CAT: con actividad tumoral.

En los 39 pacientes, la supervivencia global fue de 11 meses, rango 2 a 67; en aquellos con etapa IIIB y IV tratados con etopósido y análogos del platino fue de 10.5 meses y 11.5 para quienes recibieron otros esquemas de tratamiento. De los tres pacientes con etapa IIIA que recibieron tratamiento la supervivencia en cada uno fue de 7, 3 y 15 meses; en los dos casos con etapa II fue de 11 y 61 meses, mientras que en el caso con etapa I fue de 67 meses (**Figura 1**).

En relación con los posibles factores pronósticos para la supervivencia, se analizó la diferencia de supervivencia para los menores y mayores de 60 años ($p = 0.194$), ECOG 0-1 *vs.* > 2 ($p = 0.209$), género ($p = 0.119$), mayores y menores de 70 años ($p = 0.842$), metástasis cerebrales al diagnóstico ($p = 0.734$) ninguno de ellos mostró diferencia estadística. Sin embargo, observamos en aquellos con etapas I-IIIa mediana de supervivencia global 11 meses, rango 2 a 67, mientras que en los pacientes con etapa IIIB y IV fue de 10.5 meses, rango 2 a 42, $p = 0.047$.

Figura 1.

Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global



DISCUSIÓN

En nuestro análisis observamos que la mayoría de los pacientes con SCLC se presentan en hombres, mayores de

60 años, con historia de tabaquismo, sintomáticos al momento del diagnóstico (el dolor torácico u óseo son los más frecuentes), con etapas avanzadas y bajo estado físico funcional. No tuvieron valor pronóstico para supervivencia tanto la edad al diagnóstico ni otros parámetros clínicos; solamente las etapas clínicas IIIB y IV se relacionaron con menor tiempo de supervivencia. La edad tampoco se asoció con el índice de respuesta terapéutica.

Nuestra observación negativa acerca del valor pronóstico de edad también ha sido informada en otros estudios.¹⁷⁻¹⁹ No obstante, ensayos con mayor población diseñados para evaluar la capacidad pronóstica de diversos parámetros en relación con la supervivencia, han mostrado que la edad puede ser un factor importante en SCLC. El estudio del *South West Oncology Group*,¹¹ enroló a 2580 pacientes con enfermedad limitada y avanzada; para la fase limitada el análisis multivariado de Cox mostró al estado funcional SWOG 0-1, edad < 70 años, género femenino y raza blanca como los principales determinantes de la supervivencia; un subanálisis con 508 pacientes agregó el nivel de normal de deshidrogenasa láctica y ausencia de derrame pleural como determinantes de la sobrevida. Para la enfermedad extensa, se analizaron 1192 casos donde se detectó que la calificación del estado físico SWOG 0-1 ($p = 0.00005$, HR 1.5), edad < 70 años ($p = 0.006$, HR 1.3) y DHL normal ($p = 0.0006$, HR 1.9) como los factores de pronóstico más importantes. Otro ensayo²⁰ sobre los predictores de la supervivencia, realizado en 424 pacientes menores y 450 mayores de 60 años, detectó cifras de supervivencia de 42 y 36 semanas, respectivamente; en ese análisis multivariado y de regresión múltiple los autores consideraron a la edad mayor a 60 años como importante factor pronóstico de supervivencia. Por otra parte, un análisis de 516 pacientes notó que la edad mayor a 60 años y la pérdida de peso fueron factores predictores de pobre respuesta terapéutica,²¹ pero otros reportes no han confirmado el valor predictivo de la edad. Sui *et al.*,¹⁵ incluyeron a 88 pacientes mayores de 70 años en quienes el índice de respuesta fue comparable con el grupo de menores de 70 años, 78% *vs.* 82%, aunque hubo una tendencia a mayor proporción de respuestas completas entre los menores de 70 años (53% *vs.* 43%), la edad no fue un factor pronóstico de la supervivencia, $p = 0.14$.

Nuestro estudio posee características que lo fortalecen en algunas áreas, ya que incorpora el criterio terapéutico de un solo grupo oncológico, por lo que la indicación de las formas de tratamiento resultan ser homogéneas en la mayoría de los casos. Otra característica importante de este estudio es que el análisis se enfoca únicamente al cáncer pulmonar de células pequeñas, a diferencia de otros

reportes donde se han incluido poblaciones heterogéneas. Además, nosotros realizamos un extenso análisis de las características clínicas por grupos de edad que permite un mejor entendimiento del comportamiento clínico de SCLC en los distintos grupos etáreos. Sin embargo, nuestro estudio tiene limitaciones que son inherentes a todo ensayo retrospectivo; comparado con otros estudios internacionales y nacionales, se incluyó un pequeño número de pacientes en ambos grupos de edad y fueron muy pocos los pacientes que se detectaron en las etapas I y II. El sistema de estadificación empleado en nuestro estudio (TNM-AJCC), podría influir en los resultados, ya que la mayoría de los estudios reportan sus observaciones en pacientes con enfermedad limitada o extensa: La clasificación mencionada fue propuesta por el *Veterans Administration Lung Cancer Group*, donde los casos con enfermedad limitada tienen involucro de un solo hemitórax dentro de un campo de radiación, mientras que la enfermedad extensa se define por la presencia de metástasis a distancia, en general, los pacientes con afectación de los ganglios mediastinales contralaterales, supraclaviculares, derrame pericárdico o derrame pleural son excluidos de estudios clínicos,⁸ ninguno de los pacientes en etapa IIIB registrados en este análisis tuvieron derrame pleural, por lo que pueden ser clasificados en etapa localizada, cuando analizamos la sobrevida con enfermedad localizada o avanzada tampoco observamos diferencias ($p = 0.121$).

Además, el punto de corte de los grupos etáreos se consideró a los 60 años, y ha sido variable en otros reportes internacionales donde se ha recorrido el punto a 65, 70 e incluso 80 años. Entonces, hasta ahora no ha sido definido con claridad el punto de corte de edad para diferenciar a los pacientes de edad avanzada y jóvenes.^{10,22} En nuestro estudio tampoco detectamos valor pronóstico de supervivencia cuando analizamos las subpoblaciones de pacientes menores y mayores de 70 años. Distintos ensayos han reportado sus resultados distinguiendo las diferencias observadas en los mayores de 70 años. En pacientes que fueron tratados con CAV o PE, Siu *et al.*,¹⁵ reportaron que los mayores de 70 años recibieron menor dosis de cisplatino (70% *vs.* 82%) y etopósido (73% *vs.* 84%); además, sólo 46% de ellos toleraron los 6 ciclos programados de CAV. Por su parte, el grupo español de cáncer pulmonar, realizó un análisis retrospectivo en 402 pacientes con SCLC, 338 menores y 74 mayores de 70 años, tratados con 2 esquemas de quimioterapia, cisplatino-etopósido o cisplatino-epirrubicina, no se detectaron diferencias en el índice de respuesta terapéutico; sin embargo, la supervivencia fue mayor entre los menores de 70 años, 47 *vs.* 43 semanas, así como el tiempo a la progresión, 36 *vs.* 32 semanas. Los mayores de 70 años

tuvieron mayor frecuencia de fiebre y neutropenia (4.6% *vs.* 8.8%, $p = 0.01$) y menor dosis de cisplatino (487 mg/mg *vs.* 437 mg/m², $p = 0.03$),²³ resultados que han sido reproducidos por otro grupo.²⁴ Larive *et al.*,²⁵ informaron que los mayores de 70 no toleran adecuadamente la quimioterapia aun cuando la combinación incluya al carboplatino. Yau T *et al.*,²⁴ mostraron que la mayoría de los pacientes de edad avanzada tienen ECOG 2 y pocos pueden recibir radioterapia a mediastino y a cerebro. Para estos pacientes con edad avanzada se ha propuesto utilizar el carboplatino combinado con etopósido, combinación que es aceptada como la terapia estándar en dichos casos o con mal estado físico funcional, el índice de respuesta que se obtiene ha sido reportado entre 66 a 71%, sin embargo, la trombocitopenia grado 3 y 4 se presenta en 32 y 53%, respectivamente, mientras que la leucopenia se presenta en 45 a 54%, respectivamente.²⁶ El estudio de Yao *et al.*,²⁴ no observó diferencia de sobrevida en relación al uso de cisplatino-carboplatino en 361 pacientes mayores de 70 años con SCLC. En un estudio comparativo, 110 pacientes fueron asignados a recibir carboplatino AUC 5 en día 1 o cisplatino 25 mg/m² en días 1, 2 y 3 más etopósido 80 mg/m² en días 1, 2 y 3; no se observó diferencia en el índice de respuestas (73%) ni en la supervivencia y la toxicidad hematológica y no hematológica grados 3 y 4 fue similar en ambos grupos, excepto por mayor trombocitopenia en el brazo de carboplatino (56% *vs.* 16%).²⁷ Nuevos medicamentos han sido explorados en SCLC avanzado como topotecan, paclitaxel, irinotecan, pemetrexed, los cuales han mostrado resultados prometedores con índices de respuesta similares a 80% como primera línea de tratamiento y con efectos tóxicos no mayores.^{9,28-30}

En nuestro análisis, notamos que 57% de los pacientes mayores de 60 años cursan con comorbilidad. Generalmente, las poblaciones de pacientes geriátricos han sido excluidas de los estudios clínicos por la presencia de enfermedades concomitantes, menor función de órganos que pueden alterar la depuración de los fármacos, reducida tolerancia medular a los agentes mielosupresores, la actitud de los pacientes a los tratamientos intensivos y su disminuida expectativa de supervivencia global.^{10,31} El estado físico funcional ha sido considerado uno de los factores predictores de supervivencia más importantes, en un estudio de 13 pacientes con ECOG 3 o 4, se observó supervivencia de 11.2 meses en aquellos que mejora el ECOG con el tratamiento, mientras que la sobrevida fue de 2 meses cuando éste no mejoró,³² por lo que se sugirió no tratar a los pacientes con ECOG 4.

Ante la necesidad de contar con elementos de juicio con valor pronóstico, que permitan identificar aquellos

pacientes con mejores expectativas de supervivencia y para fundamentar las decisiones terapéuticas, se han estudiado otros parámetros en orden a valorar su capacidad pronóstica. En este trabajo el género, el estado físico funcional, la edad mayor a 70 años y la presencia de metástasis cerebrales no mostraron capacidad pronóstica en relación con la supervivencia, otros estudios han reportado resultados similares.³³ En nuestro estudio, no pudimos valorar con precisión la capacidad pronóstica de la hemoglobina, conteo plaquetario, nivel sérico de albúmina y deshidrogenasa láctica, expresión de cromogranina A, sinaptofisina o enolasa neuronal-específica (mediante inmunohistoquímica), ya que estas variables fueron inicialmente estimadas en pocos pacientes. Un índice pronóstico sugerido por Maestu *et al.*,³⁴ muestra que los pacientes con buen pronóstico tienen supervivencia a 2 años (16.2%), mediano (2.5%) y pobre pronóstico (0%); los criterios para formar cada grupo fueron: DHL > 225 U/L, albúmina < 3.4 g/dL, neutrófilos > 7.5 x 10⁹/L, enfermedad extensa, ECOG > 1, a cada variable se le asignó 1 punto, el grupo de buen pronóstico tiene puntaje de 0-1, intermedio 2 a 3, y pobre pronóstico 4 a 5 puntos.³⁵ Por otra parte, se ha informado que los pacientes con SCLC cursan con bajos niveles de interleucina 1(IL-2), interferón α , γ , factor de necrosis tumoral α ; un análisis de 58 pacientes determinó que el nivel sérico de IL-2 (< 1550 pg/mL), tiene influencia en la supervivencia, $p = 0.018$.³⁶

La cromogranina A, una glucoproteína de 49 kDa, contenida en los gránulos secretorios de células neuroendocrinas ha sido considerada un factor pronóstico en SCLC; se ha reportado que 37% de los pacientes con SCLC tiene niveles séricos elevados en quienes se ha estimado menor tiempo de supervivencia, 49 *vs.* 28 semanas.³⁷ El c-kit, o proteína C117, ha sido analizada como factor pronóstico en un grupo de 60 pacientes, donde se documentó que se expresa en 40% de los casos, mientras que las mutaciones del gen c-kit fueron detectadas en 8.3%, principalmente en el exón 9 y 11; sin embargo, no se observó correlación entre la expresión del c-kit y otros factores clínicos ni la supervivencia global.³⁸ Otros autores han investigado la expresión de diversos factores biológicos (en SCLC), como son: p53, bcl-2 y ki67; en un estudio de 67 pacientes a pesar de una expresión elevada 62, 70 y 49%, respectivamente, no se detectó asociación con la supervivencia.³⁹ En un estudio de 436 pacientes con SCLC el análisis multivariado mostró que los factores más importantes en el pronóstico de pacientes con enfermedad limitada son bajo ECOG ($p = 0.0001$), anemia ($p = 0.0002$), leucocitosis ($p = 0.0008$) y niveles elevados de enolasa neuronal-específica ($p = 0.0002$);

mientas que aquellos con enfermedad extensa lo fueron bajo ECOG ($p = 0.0001$), pérdida de peso ($p = 0.0006$), DHL (0.0001), número de metástasis ($p = 0.013$), metástasis hepáticas y/o cerebrales ($p = 0.030$ y 0.0002 , respectivamente).¹²

Finalmente, en nuestro estudio tuvimos un paciente menor de 60 años con SCLC avanzado que mostró respuesta completa al recibir quimioterapia con cisplatino y etopósido; después de 36 meses libre de recurrencia desarrolló un síndrome mielodisplásico con sarcoma granulocítico cerebral y falleció por dicha causa. Es imprescindible recordar que la búsqueda de factores pronóstico no sólo estriba en determinar poblaciones con expectativas adversas de supervivencia, sino detectar grupos vulnerables a los efectos secundarios implícitos a los distintos agentes antitumorales. En la literatura se ha informado que un pequeño porcentaje de los pacientes con SCLC logran sobrevivir a un plazo de 2 años, 16% con enfermedad limitada y 4% con enfermedad extensa; las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos pueden presentarse, particularmente, en aquellos que fueron tratados con alquilantes o nitrosureas; se ha estimado que el riesgo de desarrollar mielodisplasia es de 14% a 3-4 años a partir del inicio de la quimioterapia,^{40,41} también se ha reportado que los pacientes que sobreviven más de 30 meses, cursan con secuelas del tratamiento inicial como son: cefalea, pérdida de la memoria y audición, fatiga, disminución mental y neuropatía periférica; además, 12.9% desarrollan segundos primarios.

► CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la edad al diagnóstico del cáncer pulmonar de células pequeñas no es un factor pronóstico de la supervivencia, ni de la respuesta a quimioterapia con etopósido y análogos del platino. El estado físico funcional, género y presencia de metástasis cerebrales tampoco tienen capacidad para pronosticar la supervivencia. Las etapas clínicas avanzadas (IIIB y IV) son el único factor pronóstico de la supervivencia en pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas. La edad al diagnóstico no debe ser considerada como el único elemento para decidir la modalidad para tratar a aquellos enfermos con SCLC.

Bibliografía

- International Agency for Cancer Research, Globocan 2002. <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>.
- Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2003; Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. México. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01.htm>.
- Ruiz-Godoy L, Rizo-Rios P, Sanchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, Garcia-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-90.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Maunray T, Thun MJ. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Elias AD. Small-cell lung cancer: state of the art therapy in 1996. *Chest* 1997;112:251S-258S.
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Correa P, Deneo-Pellegrini H *et al*. Squamous and small-cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer* 2005;47:1-8.
- Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP *et al*. Differences between small-cell lung cancer and non-small cell lung cancer among tobacco smokers. *Lung Cancer* 2007;56:161-166.
- Simon GR, Wagner H. Small-cell lung cancer. *Chest* 2003;123:259-271.
- Osterlind K. Chemotherapy in small-cell lung cancer. *Eur Respir J* 2001;18:1026-1043.
- Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerreiro C, Ferrara C, Del Gaiuso F *et al*. Treatment of small-cell lung cancer in elderly. *The Oncologist* 2005;10:399-411.
- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2580 patients Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574.
- Bremmes RM, Soundstrom S, Aasebo Ulf, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S *et al*. The value of prognostic factors in small-cell lung cancer: results from a randomized multicenter study with minimum five years follow-up. *Lung Cancer* 2003;39:303-313.
- Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, Johnson BE. Twenty-five years of clinical research for patients with limited small-cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95:1528-1538.
- Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996;51:564-568.
- Siu LL, Shepherd FA, Murray N, Feld N, Pater J, Zee B. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:821-828.
- Cottin V, Arpin D, Lasset C, Cordier JF, Brune J, Chauvin F, Trillet-Lenoir V. Small-cell lung cancer: patients included in clinical trials are not representative of the patient populations as a whole. *Ann Oncol* 1999;10:809-815.
- Toh CK, Hee SW, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP *et al*. Survival of small-cell lung cancer and its determinants of outcome in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:181-188.
- Mohan A, Goyal A, Singh P, Singh S, Pathak AK, Bhutani M *et al*. Survival in small-cell lung cancer in India: prognostic utility of clinical features, laboratory parameters and response to treatment. *Indian J Cancer* 2006;43:67-74.
- Jara C, Gomez-Aldaravi JL, Tirado R, Meseguer VA, Alonso C, Fernandez A. Small-cell lung cancer in the elderly: is age of patients a relevant factor? *Acta Oncol* 1999;38:781-786.
- Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small-cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986;46:4189-4194.
- Christodoulou C, Pavlidis N, Samantas E, Fountzilas G, Kouvatsas G, Pagdatoglou K, *et al*. Prognostic factors in Greek patients with small-cell lung cancer (SCLC). A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Anticancer Res* 2002;22:3749-3757.
- Weinmann M, Jeremic B, Bamberg M, Bokemeyer C. Treatment of lung cancer in elderly part II: small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:1-16.
- Safont MJ, Artal-Cortes A, Sirera R, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, Berneto I *et al*. Retrospective study of efficacy and toxicity on patients older than 70 years within a randomized clinical trial of two cisplatin-based combinations in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; doi: 10.1016/j.lungcancer.2008.04.015.
- Yau T, Ashley S, Popat S, Norton A, Matakidou A, Coward J, O'Brien MER. Time and chemotherapy treatment trends in the treatment of elderly patients (age > 70 years) with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;94:18-21.
- Larive S, Bombaron P, Riou R, Fournel P, Perol M, Lena H *et al*. Carboplatin-etoposide combination in small-cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer* 2002;35:1-7.
- Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer. *The Oncologist* 1998;3:143-154.
- Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T *et al*. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide versus split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-169.

28. O'Brien M, Ekardt J, Ramlau M. Recent advances with topotecan in the treatment of lung cancer. *The Oncologist* 2007;12:1194-1204.
29. El Maalouf G, Rodier JM, Faivre S, Raymond E. Could we expect to improve survival in small-cell lung cancer? *Lung Cancer* 2007;57(Suppl 2):S30-S34.
30. Chiappori AA, Rocha-Lima CM. New agents in the treatment of small-cell lung cancer : focus on gemcitabine. *Clin Lung Cancer* 2003;4(Suppl 2):S56-S63.
31. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1898-1907.
32. Sakuragi T, Oshita F, Nagashima S, Kasai T, Kurata T, Fukuda M *et al.* Retrospective analysis of the treatment of patients with small-cell lung cancer showing poor performance status. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:128-133.
33. Tas F, Aydinler A, Topuz E, Camlica H, Saip P, Eralp Y. Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small-cell lung cancer. *Acta Oncol* 1999;38:1011-1015.
34. Maestu I, Pastor M, Gómez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C *et al.* Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997;8:547-553.
35. Brueckl WM, Herbst L, Lechler A, Fuchs F, Schoeberl A, Zirlik S *et al.* Predictive and prognostic factors in small-cell lung carcinoma (SCLC): analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res* 2006; 26: 4825-32.
36. Fischer JR, Schindel M, Bülzebruck H, Lahm H, Krammer PH, Drings P. Long term survival in small-cell lung cancer is correlated with high interleukin-2 secretion at diagnosis. *J Cancer Clin Res Oncol* 2000;126:730-733.
37. Drivsholm L, Paloheimo LI, Osterlind K. Chromogranin A, a significant prognostic factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999;81:667-671.
38. Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, Faviana P, Donati V, Camacci T *et al.* Expression and mutational status of c-kit in small-cell lung cancer: prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2004;10:4101-4108.
39. Paik KH, Park YH, Ryoo BY, Yang SH, Lee JC, Kim CH *et al.* Prognostic value of immunohistochemical staining of p53, bcl-2 and Ki-67 in small-cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21:35-39.
40. Skarin AT. Analysis of long-term survivors with small-cell lung cancer. *Chest* 1993;103:440S-444S.
41. Jacoulet P, Depierre A, Moro D, Revère A, Milleron V, Quoix E *et al.* Long-term survivors of small-cell lung cancer (SCLC): a French multicenter study. *Ann Oncol* 1997;8:1009-1014.

Niveles séricos de tiroglobulina como marcador de malignidad en pacientes con nódulo tiroideo

Serum levels of thyroglobulin like predictor of malignancy in patients with thyroid nodule

Rico-Morlán FJL¹, Hernández-Cuéllar A¹, Martínez-Macías R¹, Barra-Martínez R¹, Santiago-Vázquez RY².

▷ RESUMEN

Introducción: La presencia de un nódulo tiroideo indica la posibilidad de neoplasia maligna en 5 a 10% de todos los nódulos. La tiroglobulina es una glucoproteína de 660 kD sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y se glucosila en el aparato de Golgi de las células foliculares de la tiroides. La detección de niveles posoperatorios elevados o en ascenso indica la persistencia tumoral o metástasis.

Objetivo: Determinar la relación entre los niveles del marcador sérico tiroglobulina como marcador de malignidad en nódulo tiroideo por su bajo costo y facilidad de realización.

Método: Éste es un estudio descriptivo, observacional y transversal.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes, 49 correspondieron al sexo femenino (94%) y 3 al sexo masculino (6%). Presentaron un promedio de edad de 47 años. Los diagnósticos histopatológicos reportados fueron los siguientes: nódulo tiroideo benigno 27 pacientes (51.92%), de los cuales correspondieron a bocio 22 (42.3%), adenoma tiroideo 3 (0.57%), tiroiditis 2 (0.38%). Nódulo tiroideo maligno 25 pacientes (48.07%), correspondiendo a cáncer medular 2 (0.38%), cáncer folicular 23 (44.23%). La medición de la tiroglobulina un promedio de 224.4 ng/dL (± 439.9 ng/dL), mediana de 41 ng/mL, moda 10 ng/mL,

▷ ABSTRACT

Introduction: Thyroid nodule presence predicts the possibility of malignant lesions in 5 to 10% of all thyroid nodules. Thyroglobulin is a 660 kD glycoprotein synthesized by the rugous endoplasmic reticulum. It is glycosylated by the Golgi apparatus in the follicular cells of the thyroid. The detection of high levels of thyroglobulin in the postsurgical time indicates tumoral persistence or metastasis.

Objective: Determine the high level of thyroglobulin as a malignant marker in a thyroid nodule.

Method: This was a descriptive, observational and transversal study.

Results: There were included 52 patients, 49 females (94%) and 3 males (6%), with a mean age of 47 years. The histopathological diagnostics reported were: benign thyroid nodule: 27 patients (51.92%), from which 22 presented goiter (42.3%), 3 presented thyroid adenoma (0.57%) and 2 patients presented thyroiditis (0.38%). Malignant thyroid nodule: 25 patients (48.07) from which 2 presented medullar cancer (0.38%) and 23 presented follicular cancer (44.23%). The thyroglobulin measurement reported: a mean of 224.4 ng/dL (± 439.9 ng/dL), median of 41 ng/mL, mode 10 ng/mL. A minimum value of 1 ng/mL and a maximum value of 2217 ng/mL. The thyroglobulin values in patients with malignant report were: average 386 ng/mL (± 558.44 ng/dL), mean 119 ng/mL, median 188 ng/mL, mode 954 ng/mL, minimum value 1 ng/mL and

1 Servicio de Oncología, Hospital General de México O.D. 2 Servicio de Anestesiología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Fabio Rico Morlán. Hospital General de México Teléfono: 5518852281. Correo electrónico: fabiorico@hotmail.com

con un valor mínimo de 1 ng/mL y un valor máximo de 2217 ng/mL. Los niveles de tiroglobulina en pacientes con reporte de malignidad fueron: promedio de 386 ng/mL (± 558.44 ng/dL), media 119 ng/mL, mediana 188 ng/mL, moda 954 ng/mL, mínimo 1 ng/mL, máximo 2217 ng/mL. Se encontró una sensibilidad de 76% y una especificidad de 74% a niveles de 40 ng/mL. Se realizó la Gráfica de la curva ROC para determinar la utilidad de la tiroglobulina para predecir malignidad en un nódulo tiroideo con un resultado de $p = 0.69$.

Conclusiones: El estudio concluye que, a pesar de ser un buen indicador, los altos niveles de tiroglobulina no son marcadores determinantes de malignidad en el nódulo tiroideo.

Palabras clave: nódulo tiroideo, tiroidectomía, cáncer tiroideo, tiroglobulina.

maximum value of 2217 ng/mL. There was founded a 76% of sensitivity and a 74% of specificity with a level of 40 ng/mL. A ROC curve graphic was done to determine the utility of thyroglobulin as a predictor of malignity in a thyroid nodule, resulting in $p = 0.69$.

Conclusions: *The study concluded despite of being a good indicator, a high level of thyroglobulin is not a determinant marker of malignancy in the thyroid nodule.*

Key words: *thyroid nodule, thyroidectomy, thyroid cancer, thyroglobulin.*

► INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, ha incrementado notablemente los gastos en salud, así como el desconocimiento de los datos clínicos-semiológicos positivos y la falta de un adecuado algoritmo normatizado de estudio, ha provocado la sobreindicación de prácticas diagnósticas y terapéuticas en el nódulo tiroideo (NT).

El NT es un crecimiento focalizado de la glándula tiroides, es una lesión generalmente benigna y presenta un problema clínico que comúnmente se puede ver en la consulta y el médico es cuestionado acerca de las decisiones del diagnóstico, tratamiento y pronóstico. La incidencia se incrementa con la edad, es cuatro veces mayor en mujeres que en hombres y los nódulos únicos predominan sobre los múltiples, sobre todo si se utilizan técnicas de imagen en su diagnóstico.

Con la presencia de un NT existe la posibilidad de neoplasia maligna, pero esto sólo sucede en 5 a 10% de todos los nódulos.¹ Los factores de riesgo para cáncer en pacientes con nódulos tiroideos son: sexo masculino, edad pediátrica o geriátrica, nódulos con crecimiento progresivo en cualquier edad y sexo, crecimiento rápido con síntomas de invasión local, nódulos hipofuncionantes y palpables en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow, además en pacientes con antecedentes familiares de cáncer papilar o medular de tiroides.² La exposición previa a radiación es otro factor de riesgo para

cáncer de tiroides. Se ha observado presencia de carcinoma papilar multicéntrico en pacientes con antecedentes de exposición previa a radiaciones, principalmente de cabeza y cuello. Los factores geográficos y ambientales son importantes, porque la incidencia de cáncer folicular se incrementa en áreas de bocio endémico.

Más de 90% de los NT son benignos y sólo 8% en promedio son malignos, por tanto, requieren diferente tratamiento. Los nódulos pueden ser benignos o malignos y tener componentes quísticos. Entre los benignos están los adenomas coloides, en su mayoría son hipofuncionantes y encapsulados, se componen de abundante coloide y células foliculares benignas, pueden ser causados por deficiencia de iodo; histológicamente se caracterizan por hiperplasia, formación de quiste (lesión blanda), necrosis, hemorragia y calcificaciones.³ Los adenomas foliculares son tumores que surgen del epitelio folicular, suelen ser lesiones únicas con cápsula fibrosa. Existen nódulos benignos no neoplásicos cuyo origen podría deberse a hiperplasia nodular o a una tiroiditis.

El cáncer de tiroides es la enfermedad endocrinológica maligna más frecuente (aproximadamente 10% de la población desarrollará un nódulo palpable a lo largo de su vida; de ellos, 5-10% llegará a ser maligno).⁴ Con todo, su diagnóstico preoperatorio continúa siendo un reto, porque los métodos para definir la benignidad y malignidad son todavía poco precisos.

▷ ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las determinaciones de triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y hormona estimulante de tiroides (TSH) usualmente son normales, evalúan el estado funcional de la glándula. No son indispensables en el estudio inicial del NT, sin embargo, ocasionalmente se diagnostica hipotiroidismo o hipertiroidismo leves y los niveles hormonales, principalmente los de TSH se toman en cuenta para determinar la dosis de levotiroxina u otra forma de tratamiento.⁵

▷ ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

La gammagrafía es innecesaria en la mayoría de los casos porque no distingue lesiones benignas de malignas. Su principal aplicación es cuando hay dificultad para diferenciar casos limítrofes de bocio tóxico difuso y tiroiditis, y aun aquí tiene sus limitaciones; otra de sus aplicaciones es para detectar metástasis de cáncer diferenciado de tiroides y su tratamiento, en cuyo caso las dosis de I^{131} son diferentes a las del gammagrama convencional.⁶

Ultrasonografía: Tiene alto índice de confianza para determinar volumen de la glándula, número y tamaño de los nódulos, separar masas tiroideas de extratiroideas, es útil para realizar CTA guiada en nódulos no palpables.⁷ El ultrasonido de alta resolución puede diagnosticar NT tan pequeños como de 3 mm y nódulos quísticos hasta de 2 mm. Por este método se determinan los componentes del nódulo como: sólidos, quísticos y mixtos, con más del 90% de confiabilidad, pero los nódulos benignos y malignos no pueden ser diferenciados por esta técnica de imagen.³

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, se han empleado como técnicas de imagen en el estudio de la enfermedad nodular tiroidea, especialmente para determinar localización y extensión de las lesiones tiroideas, sin embargo, las indicaciones para su empleo son limitadas.⁸

Citología tiroidea por aspiración con aguja fina (CTA). Ésta fue descrita por Martin y Ellis a principios de la década de los años treinta; se considera el estudio de escrutinio ideal en el diagnóstico de pacientes con NT.⁹ Las principales ventajas son: segura, reduce costos de atención médica, es rápida en su elaboración y es el mejor método para seleccionar los pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico. La certeza diagnóstica de la CTA es superior al 90%, valor no alcanzado ni con todos los estudios bioquímicos y de imagen juntos, a excepción del estudio de la pieza quirúrgica o la autopsia, aun así la CTA no es perfecta y presenta falsos positivos y negati-

vos, por lo que los pacientes a quienes se les ha diagnosticado nódulo benigno y no desaparece o no reduce de tamaño, es de gran utilidad repetir el procedimiento dos o tres veces, sobre todo si son lesiones sospechosas, a fin de descartar o confirmar el diagnóstico de cáncer y tomar la conducta de manejo más adecuado.¹⁰

▷ TIROGLOBULINA

La tiroglobulina es una glucoproteína de 660 kD sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y se glucosila en el aparato de Golgi de las células foliculares de la tiroides.¹¹ La glucoproteína ya formada se localiza en la interfase célula-coloide en donde se produce la yodación y, posteriormente, la organificación y el acoplamiento de las iodotironinas para la síntesis de hormonas tiroideas. A través de exocitosis se deposita en el coloide. A pesar de que la Tg es una molécula de localización intracelular, ésta puede llegar a la circulación general por vía linfática, por lo que se pueden medir los niveles plasmáticos en pacientes normales, en rangos que oscilan entre 10-20 ng/mL.¹² Pueden hallarse niveles superiores en mujeres durante el último trimestre de gestación. Sin embargo, la hidrólisis de esta Tg periférica no libera hormonas tiroideas a la circulación en una cantidad significativa.

La tiroglobulina no es útil en el diagnóstico diferencial de otra afección tiroidea, ya que se detectan incrementos en enfermedades benignas como la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico y el síndrome de bocio tóxico difuso. La principal aplicación de la tiroglobulina es en el seguimiento.¹³ La detección de niveles posoperatorios elevados o en ascenso indica la persistencia tumoral o metástasis. En general, tras la tiroidectomía los niveles de tiroglobulina deben ser indetectables.

Las técnicas para medir la Tg (radioinmunoensayo o inmunométrico), son precisas y pueden detectar concentraciones tan bajas como 1 ng/mL.¹⁴ Sin embargo, hay que medir siempre los anticuerpos antitiroglobulina, ya que los valores reales pueden neutralizarse o magnificarse cuando hay anticuerpos y, por lo tanto, el resultado no es confiable.¹⁵

La medición de la Tg en pacientes con ablación del tejido tiroideo es un excelente marcador tumoral. Si en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides tratado se encuentran valores de Tg menores de 2 ng/mL luego de suspender el tratamiento con levotiroxina o luego del estímulo con TSH recombinante, es muy seguro que el paciente no tenga recurrencia o metástasis, por lo que muchos autores descartan la necesidad de practicar imágenes, específicamente rastreos corporales con I^{131} si estos valores de Tg se mantienen.¹⁶

Actualmente existen estudios en desarrollo con la finalidad de amplificar RNAm de la tiroglobulina a través de la RT-PCR en tejidos sospechosos de albergar metástasis como en ganglios linfáticos, hueso y pulmón, para detectar en forma temprana recurrencia y/o persistencia tumoral temprana a estos niveles.¹⁷

► OBJETIVOS

1. Determinar la sensibilidad y especificidad de la tiroglobulina para predecir malignidad en pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo tratados en el servicio de Oncología del Hospital General de México durante el 2007.
2. Determinar un valor de corte con la más alta sensibilidad y especificidad para el uso de la tiroglobulina en la detección de las lesiones malignas de tiroides.
3. Determinar la edad más frecuente de presentación de pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo.
4. Determinar el sexo más frecuente de presentación de pacientes con nódulos tiroideos.
5. Determinar los valores séricos más representativos de tiroglobulina en pacientes tratados con nódulo tiroideo en el Servicio de Oncología del Hospital General de México durante el 2007.

► METODOLOGÍA

Fue un estudio transversal, retrospectivo, el cual se realizó en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud durante el año 2007, se revisaron los expedientes de los pacientes de ambos sexos sometidos a intervención quirúrgica programada para el manejo del nódulo tiroideo. Las fuentes de información del presente estudio fueron básicamente dos: la hoja de intervención quirúrgica y el expediente clínico.

Todos los datos relacionados con la cirugía fueron obtenidos del formato de intervención quirúrgica que se realiza en el Hospital General de México, que incluyeron: edad, sexo, diagnóstico prequirúrgico, nivel sérico de tiroglobulina e intervención quirúrgica realizada. Todos los datos fueron vaciados en la hoja de recolección de datos quirúrgicos.

Los datos posquirúrgicos se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes que se hospitalizaron en el Servicio de Oncología del Hospital General de México tras la intervención quirúrgica, los cuales incluyeron: diagnóstico posquirúrgico y reporte histopatológico definitivo. Todos los datos fueron recolectados en la hoja de datos posquirúrgicos.

La información, después de ser recolectada se vació en tablas de concentración de información según el dato específico y en una base de datos computacional al cual se le aplicó estadística descriptiva. Se incluyeron medidas de tendencia central e inferencial como fue la media, mediana, moda promedio así como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curva ROC para la variable tiroglobulina, las cuales se presentaban en forma de tablas y gráficos en relación con la forma de presentación de los datos obtenidos del presente estudio.

► RESULTADOS

Durante el estudio se incluyeron un total de 52 pacientes sometidos a exploración quirúrgica de tiroides con diagnóstico de nódulo tiroideo y que contaban con reporte de laboratorio prequirúrgico de tiroglobulina durante el año 2007. La distribución por sexo se presentó de la siguiente manera: del total de 52 cirugías, 49 correspondieron al sexo femenino (94%) y un total de 3 correspondieron al sexo masculino (6%) (**Figura 1**).

Con relación a la distribución por grupo de edad, se presentaron los siguientes datos: menos de 30 años, 3 pacientes (6%), de 31 a 40 años, 15 pacientes (29%), de 41 a 50 años, 13 pacientes (25%), de 51 a 60 años, 9 pacientes (17%), y finalmente 61 o más años, 12 pacientes (23%) (**Figura 2**). Presentando un promedio de edad de 47 años, con una moda de 34 años, una edad mínima de 21 años y una edad máxima de 78 (**Figura 3**).

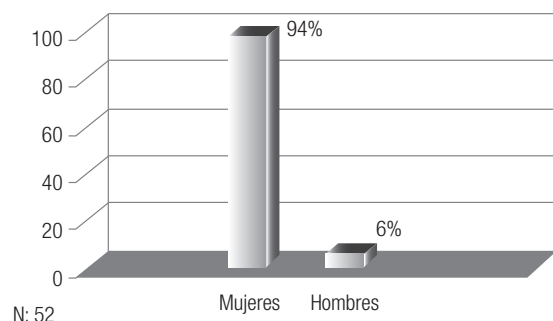
Con relación al tiempo de exposición de los síntomas se presentaron los siguientes datos promedio de 26 meses, mediana de 8 meses, con rango de 1 a 240 meses (**Figura 4**). En relación con la localización del NT resultó que de los 52 pacientes, 22 presentaron la lesión del lado izquierdo (42%) y 30 del lado derecho (58%) (**Figura 5**).

En relación con los diagnósticos histopatológicos reportados, se presentaron de la siguiente manera: 27 pacientes (51.92%) con reporte histopatológico benigno, de los cuales 22 correspondieron a bocio (42.3%), 3 adenoma tiroideo (0.57%) y 2 a tiroiditis (0.38). Por otro lado, los pacientes con diagnósticos histopatológicos malignos fueron 25 (48.07%); de ellos, 2 de cáncer medular (0.38%) y 23 de cáncer folicular (44.23%) (**Figura 6**).

El motivo del presente estudio es la medición de la tiroglobulina, obteniendo los siguientes datos: un promedio de 224.4 ng/dL (± 439.9 ng/dL), mediana de 41 ng/mL, moda 10 ng/mL. Valor mínimo de 1 ng/mL y valor máximo de 2217 ng/mL (**Figura 7**). En pacientes con informe de benignidad, los niveles de tiroglobulina fueron: promedio de 74 ng/mL (± 206.91

Figura 1.

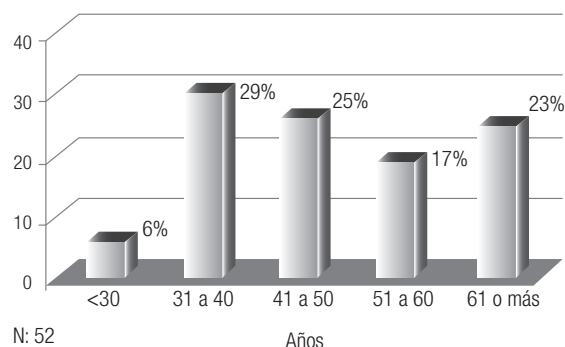
Distribución de pacientes por sexo.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 2.

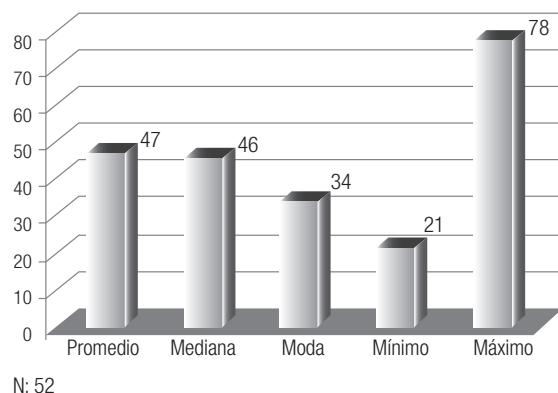
Distribución de pacientes por grupo de edad.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 3.

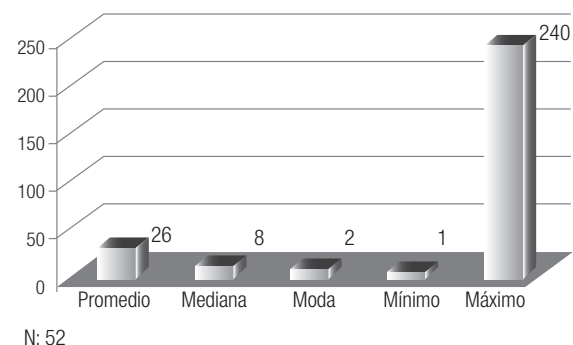
Valores estadísticos descriptivos de edad de pacientes.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 4.

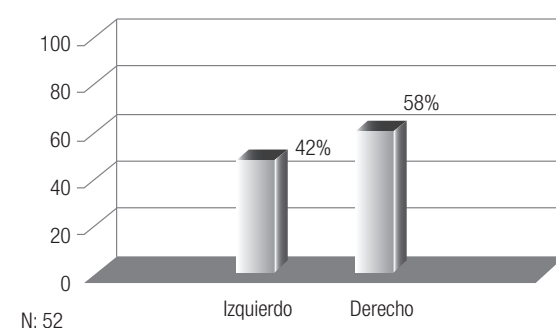
Valores estadísticos descriptivos de tiempo de presentación de síntomas.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 5.

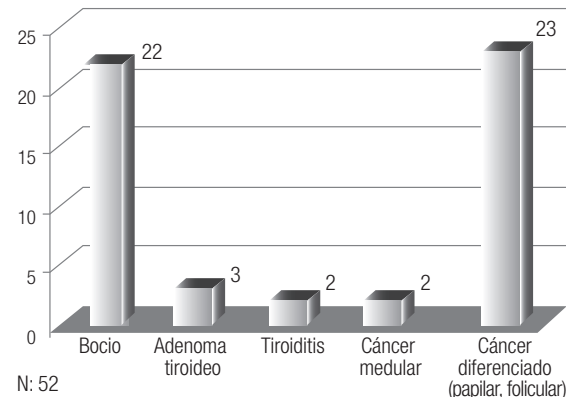
Localización del nódulo tiroideo.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 6.

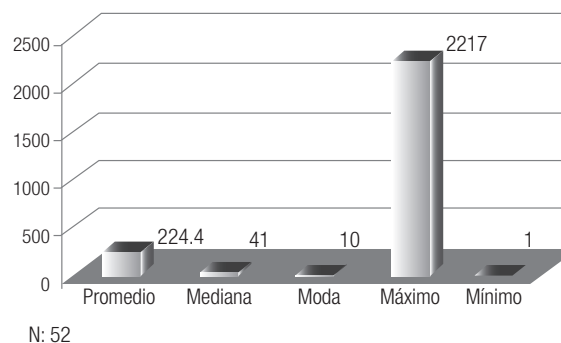
Diagnósticos histopatológicos reportados.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 7.

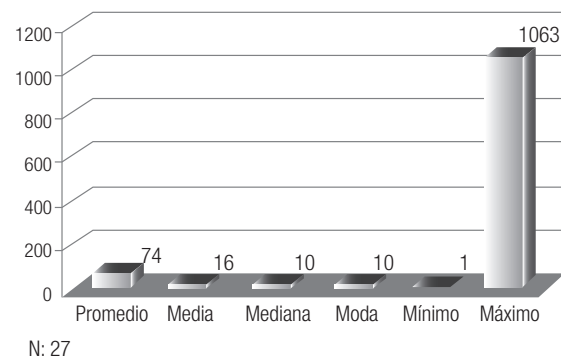
Niveles de tiroglobulina sérica en pacientes con nódulo tiroideo.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 8.

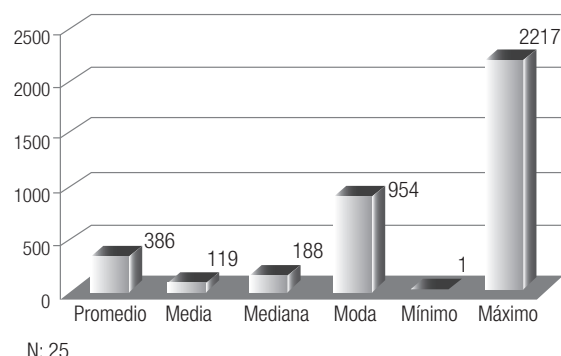
Niveles de tiroglobulina en pacientes con reporte de nódulo tiroideo benigno.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

Figura 9.

Niveles de tiroglobulina en pacientes con reporte de nódulo tiroideo maligno.



Fuente: Pacientes sometidos a exploración quirúrgica con diagnóstico de nódulo tiroideo en servicio de Oncología del HGM durante el 2007.

ng/dL), media de 16 ng/mL, mediana 10 ng/mL, moda 10 ng/mL, mínimo 1 ng/mL, máximo de 1063 ng/mL (**Figura 8**).

Por otra parte, los niveles de tiroglobulina en pacientes con reporte de malignidad fueron: promedio de 386 ng/mL (± 558.44 ng/dL), media 119 ng/mL, mediana 188 ng/mL, moda 954 ng/mL, mínimo 1 ng/mL, máximo 2217 ng/mL (**Figura 9**).

Al calcular tanto la sensibilidad como la especificidad de acuerdo a los valores séricos de tiroglobulina, resultaron los datos que se muestran en la **Tabla 1**.

Con los datos de la **Tabla 1** y con el cálculo de 1-especificidad se realizó la gráfica de la curva ROC

Tabla 1.

Sensibilidad y especificidad de la tiroglobulina sérica.

Valor sérico de tiroglobulina	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
1 ng/mL	96%	4%	47%	50%
10 ng/mL	92%	52%	64%	80%
40 ng/mL	76%	74%	73%	77%
100 ng/mL	56%	89%	82%	69%
300 ng/mL	40%	96%	91%	63%
1000 ng/mL	8%	96%	67%	53%

para determinar el área bajo la curva, estableciendo la utilidad de la tiroglobulina para predecir malignidad en un nódulo tiroideo con un resultado de 0.69 (**Figura 10**).

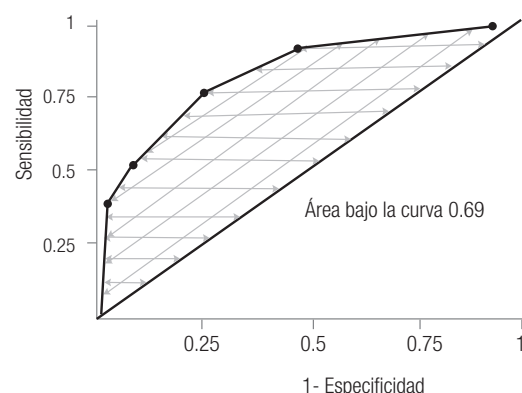
► DISCUSIÓN

En concordancia con los datos reportados en la literatura nacional y mundial, como lo son edad y sexo con predominancia franca del sexo femenino con 94%, concuerda con lo reportado por Cooper en 2006,⁶ y con el consenso 2001 de la Asociación Mexicana de Cirugía General 2001,³ donde se publica una relación hombre: mujer de 13.1:1 con una edad de presentación entre la 3a. y 4a. décadas de vida, correlacionado con lo reportado en este trabajo; con un promedio de edad de 47 años y una moda de 34 años.

Ya que la unidad en la que realizamos este estudio es un centro de referencia oncológica, existe un alto

Figura 10.

Curva ROC niveles de tiroglobulina y determinación de área bajo la curva.



porcentaje de pacientes con nódulo maligno: 48%, siendo un porcentaje alto en comparación, por lo reportado en el consenso del 2001 (5 a 29%), esto es consecuencia a que sólo los pacientes con alto índice de sospecha clínica son enviados a nuestra unidad.

En la mayor parte de los estudios publicados en la literatura no se establece el tiempo promedio de la presentación de los síntomas, sin embargo, Gharib (1993)¹⁸ señala que es de 18 meses, en comparación con los 26 meses que reportaron nuestros pacientes, lo cual es un poco tardío. De acuerdo con el consenso 2001, esto depende mucho del nivel socioeconómico y del grado cultural de los pacientes que presentan esta patología.

En nuestro estudio, los diagnósticos histopatológicos más comúnmente reportados coinciden con la referencia de Hegedus, en su revisión de nódulo tiroideo del 2004.¹⁹ Al separar los diagnósticos de benignidad y malignidad, concuerdan con lo mencionado por él: bocio (42%) en la parte benigna y el carcinoma diferenciado (44%). En la literatura existen muy pocos estudios con relación a la utilidad prequirúrgica de tiroglobulina como marcador de malignidad en pacientes con tumoración tiroidea, como lo menciona la Dra. Guarino *et al.* (2005)²⁰ en su estudio titulado: “La tiroglobulina sérica prequirúrgica no tiene valor pronóstico en cáncer papilar de tiroides” (“*Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer*”) donde concluye que su estudio falló para determinar algún valor pronóstico en la determinación de tiroglobulina prequirúrgica.

Con los resultados de tiroglobulina presentados existe una diferencia significativa en los valores promedio de benignidad (74 ng/mL) y malignidad (386 ng/mL), esto es poco significativo, como lo menciona Paccini

en su artículo de 1980¹² concluyendo que no existen datos estadísticos suficientes que sustenten el uso de la tiroglobulina como marcador de malignidad tiroidea, sin embargo, en nuestro estudio se encontraron valores estadísticos, que aunque no sustentan el uso de la tiroglobulina, sí marcan una pauta para el uso de ésta a valores de 40 ng/mL, con una sensibilidad de 76%, especificidad 74%, VPP 73%, VPN 77%, para detectar malignidad en pacientes con NT.

Al considerar estos datos y los valores de corte de esta prueba y para determinar la exactitud de la prueba, se decidió realizar el área bajo la curva de los valores de tiroglobulina estadísticamente significativos en forma no paramétrica, obteniendo un área bajo la curva de 0.69 que demuestra un índice de exactitud global bajo y es concluyente que la prueba está en el límite bajo de utilidad como prueba diagnóstica para malignidad en pacientes con NT.

► CONCLUSIONES

Con los resultados expuestos con anterioridad y de acuerdo a los objetivos planteados al protocolizar este estudio, se demuestra que existe una similitud en cuanto a los datos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos reportados, en comparación con los datos reportados en la literatura nacional y mundial.

Existe una diferencia significativa con la evolución de los síntomas en comparación con lo reportado, ya que la población de este estudio se presenta en forma más tardía a recibir atención médica, lo anterior relacionado con el tipo de pacientes atendidos en la unidad que característicamente es una población de bajos recursos económicos, así como bajo nivel educativo que impacta directamente en el tiempo de atención médica.

Definitivamente, con los datos arrojados por el análisis estadístico de los niveles de tiroglobulina, no es un marcador de malignidad en el NT, sin embargo, se encuentra en el límite para considerarse como un marcador con un índice de exactitud global que se podría elevar en un estudio con más seguimiento y mayor número de pacientes, considerando que únicamente se incluyeron en el estudio los pacientes atendidos en la unidad hospitalaria durante un año.

Bibliografía

1. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1999;28(156):2165-2172.
2. Hay ID, Thompson GB, Grant CS *et al.* Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends

- in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26(8):879-85.
3. Consenso 2001. Nódulo tiroideo. Asociación Mexicana de Cirugía General.
4. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(3):451-7.
5. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, Giorgino F. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-1167.
6. Cooper et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
7. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
8. Snozek et al. Diagnosis of Thyroid Cancer Nodal Metastases *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4278-4281.
9. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989-995.
10. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-111.
11. Luca G, Ceriani L, Ghelfo A, Maffioli M, Keller F. Preoperative undetectable serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: incidence, causes and management strategy. *Clinical Endocrinology* 2007;67(4):547 - 551.
12. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3:283-292.
13. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-1404.
14. Harish K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Regul* 2006;40:53-67.
15. Gibelli B et al. Preoperative determination of serum thyroglobulin. *Act Otolaryngo Ital* 2005;25:94-99.
16. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourech V. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-87.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
18. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
19. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771.
20. Elisa Guarino et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2005;15(9):1041-1045.

Laparoscopia en cáncer gastrointestinal

Laparoscopy in gastrointestinal cancer

Medina-Villaseñor EA¹, Quezada-Adame I², Martínez-Macías R³.

▷ RESUMEN

En cáncer, la laparoscopia es un abordaje de cirugía mínimamente invasiva para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias intraabdominales. El objetivo de esta revisión es realizar un análisis crítico de la literatura disponible sobre el papel de la laparoscopia en el manejo del paciente con cáncer gastrointestinal. Se realizó una revisión de la literatura médica sobre artículos en inglés en MEDLINE y Cochrane que tuvieran un alto nivel de evidencia durante el periodo de 1995-2008. Se incluyen 7 patologías que han recibido mayor atención en la literatura médica: cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer colorrectal y linfoma. Se discuten las indicaciones, contraindicaciones, riesgos, beneficios, diagnóstico preciso del procedimiento y morbilidad asociada. La literatura disponible es limitada, actualmente se ha aprobado el uso de la laparoscopia para la estadificación de las neoplasias intraabdominales.

Palabras clave: laparoscopia en cáncer, cáncer gastrointestinal, diagnóstico y tratamiento.

▷ ABSTRACT

Laparoscopy is minimally invasive surgery for the diagnosis and treatment of intraabdominal cancers. The aim of this review is a critical examination of the available literature on the role of laparoscopy in the management of gastrointestinal cancers. A systematic literature search of English-language articles on MEDLINE, the Cochrane database of evidence-based reviews, and Database of Abstracts of Reviews of Effects was performed for the period 1995-2008. The level of evidence in the identified articles was graded. The search identified and reviewed seven main categories that have received attention in the literature: esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, biliary tract cancer, colorectal cancer, and lymphoma. The indications, contraindications, risks, benefits, diagnostic accuracy of the procedure, and its associated morbidity are discussed. The limitations of the available literature are highlighted, and evidence-based recommendations for the use of laparoscopy to stage intraabdominal cancers are provided.

Key words: laparoscopy in cancer, gastrointestinal cancer, diagnosis and treatment.

1 Cirujano Oncólogo. Director Médico. Centro Oncológico Betania. 2 Jefe del Servicio Cirugía Mínima Invasión. Centro Oncológico Betania. 3 Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Tumores Mixtos, Unidad de Oncología, Hospital General de México, O.D.

Correspondencia: Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Manuel Izaguirre No. 29, Int. 101. Ciudad Satélite, C.P. 53100, Naucalpan, Edo. de México. Teléfono: 58 58 4039. Página Web: www.oncologibetania.com Correo electrónico: efra73@hotmail.com

► INTRODUCCIÓN

La historia se ha visto transformada radicalmente por eventos que han modificado su transcurrir natural, generando en consecuencia, cambios en la perspectiva respecto de nuestro ser y entorno. Estas revoluciones han permeado todos los ámbitos posibles del quehacer humano, y por ende, la ciencia se ha beneficiado de ellas. Sin duda, la revolución informática y sus aplicaciones han sido factor primordial para los avances médicos de los últimos años, convirtiéndose junto con los conceptos de Billroth, Lister, Virchow y Morton en parteaguas paradigmáticos dentro de la práctica médica. Un claro ejemplo, lo es el arribo de la laparoscopia a la cotidianeidad quirúrgica.

A partir de su primera aplicación exitosa en una colecistectomía a mediados de la década de los ochenta, se generalizó aceleradamente en todo el mundo creando expectativas que al principio no se contemplaban. Una de ellas, hoy vigente, es la intención de aplicar la cirugía laparoscópica al tratamiento del cáncer y aunque en algunos centros quirúrgicos se cuenta con amplia experiencia e infraestructura idónea, dicho objetivo está aún lejos de cumplirse debido a las peculiares exigencias de los criterios quirúrgico-oncológicos en el tratamiento óptimo actual. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas tecnologías y adquisición de experiencia se puede vislumbrar que en un futuro será posible. Por el momento, nos corresponde seguir los lineamientos consensuados por las instituciones avaladas al respecto, con la finalidad de ofrecer el mejor resultado a nuestro paciente.

► DISCUSIÓN

CRITERIO ONCOLÓGICO VERSUS CRITERIO QUIRÚRGICO LAPAROSCÓPICO

En oncología “el mejor tumor es el que se extirpa por completo”. Esto hace referencia al éxito que representa el extraer en su totalidad la enfermedad neoplásica (incluso con extirpaciones o resecciones multiorgánicas en bloque), con amplitud de márgenes sanos, mínima manipulación del tumor y control de las posibles vías de diseminación durante la cirugía.

Dentro de la cirugía laparoscópica y debido a su corta historia, la búsqueda constante de superar la curva de aprendizaje hace que el cirujano considere un éxito concluir el procedimiento sin convertirlo (cirugía abierta) y posteriormente mejorar su tiempo quirúrgico, si bien estos conceptos no son contrarios a los

Tabla 1.

Principios oncológicos en laparoscopia

Ligadura proximal del aporte arterial primario	Antes de manipular el tumor
Adecuados márgenes distales y proximales	Si se requiere resección en bloque, convertir
Linfadenectomía	El número de ganglios mínimo de acuerdo a las guías de cirugía abierta
Técnica “no tocar”	No perforar el tumor Evitar manipulación excesiva
Prevención de implantes en heridas (< 1%)	Baja presión de CO2 o uso de Helio. Fijación de trócares Evacuación del neumoperitoneo vía puertos Cierre de heridas de los puertos Irrigación de la herida (iodopovidona, 5 FU, etcétera)

Fuente: Practice/Clinical Guidelines by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)

oncológicos tampoco son coincidentes, por lo que debemos considerar en todo momento como prioritarios a los últimos.

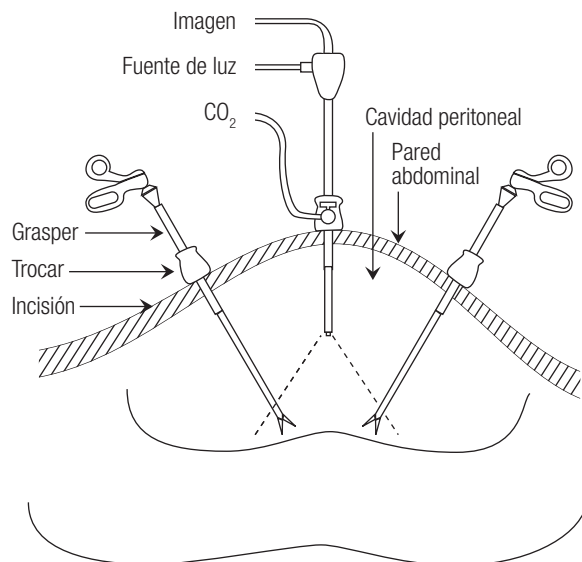
Cuando se logra la conjunción de todos los objetivos (criterio oncológico laparoscópico) (**Tabla 1**), podemos afirmar que se demuestra la aplicabilidad de la laparoscopia en el tratamiento del cáncer, sin embargo, actualmente son pocos los ejemplos. Probablemente con el constante adiestramiento, apoyo en técnicas y tecnologías destinadas a este propósito la cantidad aumentará, pero por el momento, el seguimiento de las recomendaciones emitidas por los consensos oncológicos debe ser estricto, ya que de ello dependerá en gran parte el pronóstico de nuestro paciente.

VENTAJAS DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La mínima invasión es la piedra angular de las bondades de la cirugía laparoscópica y sobre la cual se apoyan sus recomendaciones. El hecho de disminuir enormemente la respuesta inflamatoria y preservar la inmunológica durante el trauma quirúrgico, explica la evolución pronta a la homeostasis. La menor elevación plasmática de proteína C reactiva e interleucinas proinflamatorias lo han demostrado. En contraste, la laparotomía por sí misma, provoca supresión de linfocitos T y células NK (*natural killer*) así como liberación de factor de necrosis tumoral alfa (FNT), factor de crecimiento plaquetario y radicales superóxido vía macrófagos¹⁻⁵ que pueden ser

Figura 1.

El espacio generado por el neumoperitoneo permite la visualización de toda la cavidad peritoneal.



condiciones adversas en cualquier paciente, incluso en el oncológico. Es pues, fácil demostrar la superioridad de la cirugía laparoscópica en la recuperación posoperatoria del íleo quirúrgico y disminución del dolor que se ven reflejados en un rápido inicio de la alimentación, movilización del paciente, menor estancia hospitalaria y reintegración a las actividades cotidianas.^{6,7}

Adicionalmente, la vía laparoscópica ofrece un buen campo de visión proporcionado por el espacio generado mediante el neumoperitoneo (aunque nunca comparado con el campo visual de 150° de los ojos humanos). Esto permite una asequibilidad visual a toda la cavidad peritoneal y sus órganos comparativamente similar a la de la laparotomía. El beneficio extra de la laparoscopia en este rubro es la posibilidad de magnificar la imagen adquirida hasta 20 veces el tamaño real, con lo que se pueden observar a detalle características que a la vista pasarían desapercibidas, permitiendo aplicar una técnica minuciosa, “milimétrica” (**Figura 1**).

LIMITACIONES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Éstas se refieren, en principio, a la imposibilidad de aplicarse a cualquier paciente. Las contraindicaciones absolutas y relativas de su uso van desde estados clínicos (embarazo) hasta patologías específicas que interfieren con la aplicación del neumoperitoneo (cardiopatías, neumopatías) o con la efectividad de éste para generar el espacio visual y de acción necesario (adherencias posquirúrgicas) (**Tabla 2**).

Tabla 2.

Contraindicaciones de la cirugía laparoscópica (absolutas o relativas)

Necesidad inminente de laparotomía	Obstrucción intestinal Perforación de viscera Enfermedad oncológica avanzada
Incapacidad para tolerar la anestesia general o neumoperitoneo	Inestabilidad hemodinámica, cardiopatías descompensadas (TAS < 90 mmHg) Neumopatía descompensada, Hipercapnia > 50 torr Síndrome compartamental abdominal
Alteraciones de la pared abdominal	Infecciones de tejidos blandos (celulitis) Heridas abiertas Cicatrices múltiples por cirugías abdominales Laparotomía en los 30 días previos
Otros	Coagulopatía incorregible Embarazo (1er. y 3er. trimestre)

Fuente: Practice/Clinical Guidelines by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)

Rapidez de acción y reacción son características de la laparotomía por el acceso inmediato y múltiple que se tiene para la resolución de eventualidades, así como la oportunidad de aplicar los millones de movimientos posibles de la extremidad superior humana; en el caso laparoscópico dichos movimientos disminuyen considerablemente (menos de mil) por más habilidad que se tenga;⁸ el cirujano tiene además la posibilidad de echar mano del adiestrado sentido del tacto, lo que probablemente influirá en las decisiones que tome durante la cirugía. La carencia de estos elementos es otra limitante de la laparoscopia (**Figura 2**).

La visión bidimensional propia de observar imágenes en una pantalla modifica la perspectiva del cirujano acostumbrado a la tercera dimensión de la cirugía abierta, y en tanto éste se habitúa al cambio, será una dificultad muchas veces no muy fácil de sortear.⁸ Se añaden entonces a nuestra lista los factores propios del cirujano que realiza la cirugía laparoscópica. El número de cirugías necesarias para considerarse apto varía de acuerdo al procedimiento; dicha destreza influye directamente en el tiempo quirúrgico utilizado y la probabilidad de conversión.

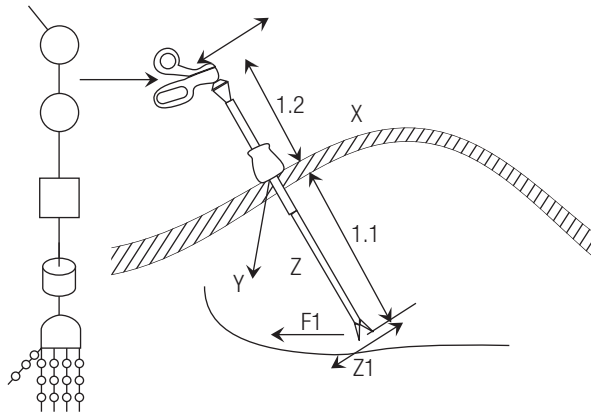
Finalmente, se debe considerar como limitante, la falta de aplicación generalizada por factores económicos e institucionales.

No olvidemos que las antes mencionadas son desventajas generales de la laparoscopia. Comentario extra merecen las que se presentan en cirugía oncológica.

Si consideramos que en México un gran porcentaje de los casos oncológicos referidos a los centros especializados se encuentran en etapa clínica avanzada, fuera de

Figura 2.

Las articulaciones en la extremidad superior humana la proveen de 29 grados de libertad, que se traducen más de 594 millones de posibles movimientos en tanto que en laparoscopia, sólo se pueden realizar 729 debido a sus 3 grados de libertad.



tratamiento quirúrgico, el resto es un número reducido de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad que pueden ser candidatos a cirugía laparoscópica.

La resección completa del tumor, con márgenes amplios libres de enfermedad hace que los especímenes extraídos sean generalmente de gran tamaño; la necesidad de manipularlos mínimamente con fines de diagnóstico histopatológico y de evitar diseminaciones impide su extracción fragmentada, lo que constituye una desventaja más para la vía laparoscópica. En la búsqueda por librar este obstáculo, se implementaron técnicas híbridas para la extracción de la pieza quirúrgica y que posteriormente fueron útiles incluso durante el proceso de separación y disección. La llamada técnica “mano asistida” (**Imagen 1**) que consiste en realizar adicionalmente una incisión mayor (a través de la cual se pueda introducir la mano del cirujano) y aplicar un aditamento que impide la pérdida del neumoperitoneo,⁹ ha sido útil; sin embargo, muchas veces el espécimen excede el tamaño de la incisión. Surgen las preguntas, si finalmente será necesario ampliar más la incisión para la extracción de la pieza ¿es justificable utilizar la vía laparoscópica?, ¿en dónde quedaron los beneficios de la mínima invasión ya comentados?, ¿es mejor elegir la vía abierta convencional desde un principio?; todo esto aún se debate, lo que impide un consenso a favor y por ende limita su aplicación.

Como ya se ha comentado antes, el control de la diseminación es primordial, y a este respecto la mención del neumoperitoneo como posible factor adverso, es imperativa. El traslado e implante de las células neoplásicas

Imagen 1.

Aditamento para cirugía con la técnica “mano asistida”.



mediante el CO₂ insuflado hacia sitios distantes del tumor dentro de la cavidad peritoneal e incluso a los puertos laparoscópicos, se ha descrito en varios estudios.¹⁰⁻²¹

¿ES CUESTIÓN DE HABILIDAD O DE CRITERIO?

El procedimiento laparoscópico de más edad es la colecistectomía con más de 20 años, y por lo tanto, el más realizado a nivel mundial. Esto debería ser suficiente (por la aparente amplia experiencia en el manejo del área biliar) para considerar al cáncer de vesícula como la patología oncológica ideal para aplicar la laparoscopia, y sin embargo, no lo es. La necesidad de lograr un tratamiento óptimo con criterio oncológico implica una resección amplia que no puede ser lograda vía laparoscópica y obliga a un abordaje convencional abierto. Cabe entonces decir que la posibilidad de acceder a un mayor campo de acción de trabajo (proporcionado por la cirugía abierta) supera al mayor campo de visibilidad y magnificación (dado por la laparoscopia). Así, en aras de la seguridad y eficacia del procedimiento, el estándar de oro en este tipo de casos es la cirugía convencional.

PAPEL ACTUAL DE LA LAPAROSCOPIA EN CÁNCER GASTROINTESTINAL

Habiendo comprendido los conceptos desarrollados en párrafos anteriores, podemos explicar por qué la cirugía laparoscópica se considera en la actualidad primordialmente diagnóstica. Su valor en la etapificación de varias patologías oncológicas es innegable, mientras su papel en el tratamiento es muy limitado. A continuación se mencionan los consensos actuales al respecto de acuerdo al sitio de origen neoplásico (**Tabla 3**).

Tabla 3.

Papel de la cirugía laparoscópica en oncología

Patología	Utilidad	
Adenocarcinoma pancreático	Etapificadora	Factibilidad 94-100% Tasa de conversión < 2% Lavado peritoneal y citología USG laparoscópico y Doppler aumentan éxito diagnóstico
Cáncer gástrico	Etapificadora Paliación	T3,T4 sin metástasis Lavado peritoneal y citología USG laparoscópico y Doppler aumentan éxito diagnóstico Derivación gastroyeyunal
Cáncer de esófago	Etapificadora Alimentación neoadyuvancia	Cirugía curativa posetapificación Abordaje combinado con toracoscopía Colocación de sonda de yeyunostomía
Cáncer de colon	Etapificadora Curativa	USG laparoscópico, biopsia con aguja guiada Principios oncológicos estrictos Etapas T1, T2 y T3
Tumores hepáticos primarios	Etapificadora	Tumores resecables USG laparoscópico aumenta éxito diagnóstico Puede considerarse ablación tumoral
Linfoma	Etapificadora Marcaje	En ausencia de ganglios periféricos positivos Esplenectomía USG laparoscópico aumenta éxito diagnóstico Marcaje (clips) de zonas sospechosas
Cáncer de vesícula	Etapificadora (como hallazgo incidental)	Toma de biopsias Conversión o planeación de 2o. tiempo oncológico

Adenocarcinoma de páncreas

Se indica laparoscopia con fines de etapificación, detección de enfermedad metastásica oculta o enfermedad localmente avanzada no sospechada en pacientes con enfermedad resecable de acuerdo a los estudios de imagen. Se contraindica cuando hay metástasis conocidas.

Se pueden usar 1 o 2 puertos. La presión de neumoperitoneo recomendada es a 15 mmHg; se evalúa la superficie peritoneal, espacios supra e infrahepáticos, superficie intestinal, epiplón menor, raíz del mesenterio, ligamento de Treitz, correderas parietocólicas y pelvis, en diferentes posiciones. Si no hay ascitis se realiza lavado peritoneal para citología y biopsias de lesiones sospechosas de malignidad. Puede ser útil el USG laparoscópico o Doppler para examinar parénquima hepático, vena porta, vasos mesentéricos, tronco celíaco, arteria hepática, páncreas y ganglios periportales y paraaórticos. El procedimiento dura entre 10 y 20 minutos aproximadamente.

Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 88% aproximadamente. El paciente se beneficia de una laparotomía innecesaria y disminuye el tiempo

de inicio de tratamiento con radioterapia y quimioterapia cuando el cáncer es irresecable debido al corto tiempo de convalecencia.²²⁻³⁰

Cáncer gástrico

Etapificadora: Indicada en etapa T3, T4 sin metástasis.

En pacientes con etapa T1, T2 se realiza laparotomía curativa sin etapificación por laparoscopia. Está contraindicada en perforación, obstrucción o hemorragia tumoral. Se recomienda lente de 30° para una mejor visualización. Se realiza lavado peritoneal o citología de líquido de ascitis, con revisión general de la cavidad abdominal, si no hay metástasis evidentes se levanta el lóbulo lateral izquierdo del hígado para observar el estómago en su totalidad, se revisan y biopsian ganglios perigástricos sobre curvatura menor. El tumor se biopsia y si es necesario se abre el epiplón menor para observarlo mejor. Se revisa el ligamento gastrohepático.

Paliación: Se puede considerar la derivación gastroyeyunal laparoscópica en casos de obstrucción pilórica.³⁰⁻³⁵

Cáncer de esófago

Etapificadora: indicada en pacientes potencialmente candidatos a cirugía curativa, se contraindica si hay metástasis. Se sugiere lente de 30°. Revisión de la cavidad abdominal, visualización de unión esofagogástrica, ligamento gastrohepático y tronco celíaco, biopsia de ganglios a este nivel. Si así se planeó, se puede realizar yeyunostomía para alimentación. Se puede llevar a cabo abordaje combinado toracoscópico, con paciente en decúbito lateral izquierdo, con ventilación de un solo pulmón y colocación de 2 o 3 trócares torácicos, se incide la pleura para identificar y biopsiar ganglios.^{30,36-39}

Cáncer de colon

Etapificadora y curativa

Etapificadora: indicada en pacientes con metástasis hepáticas resecables sin enfermedad (neoplásica) extrahepática evidente en los estudios de imagen no invasivos. Contraindicada en enfermedad irreseccable o con enfermedad extrahepática. Se realiza revisión completa de la cavidad abdominal, con rastreo hepático mediante USG laparoscópico, nódulos portales y celíacos, toma de biopsias con agujas guiadas por USG, lavado peritoneal.^{30,40}

Curativa: se considerarán sólo pacientes clasificados como curables después de una completa realización de exámenes preoperatorios etapificadores y después de localizar el tumor lo más exactamente posible; en pacientes con etapa T4 se recomienda el abordaje abierto. Se excluyen pacientes con afección del colon transverso y recto. La preparación preoperatoria es primordial. El procedimiento debe seguir en forma estricta los criterios oncológicos. La linfadenectomía debe incluir mínimo 12 ganglios con ligadura de su vaso nutricio en su origen.

La experiencia del cirujano debe incluir al menos 20 colectomías previas y realizarse en un centro oncológico especializado con toda la infraestructura necesaria. Aún así, la tasa de conversión puede llegar hasta 30%.^{30, 41-49.}

Tumores hepáticos primarios

Etapificadora: indicada en pacientes con tumores hepáticos primarios candidatos a resección curativa, basándose en la identificación del tamaño y localización preoperatoria de la enfermedad y con adecuada reserva hepática. Se contraindica en enfermedad avanzada. Puede ser útil para realizar ablación tumoral vía laparoscópica.^{30,50-52}

Cáncer de vesícula

Etapificadora: como hallazgo quirúrgico incidental, con toma de biopsia. Se convertirá a vía abierta con estricto criterio oncológico (cirujano entrenado) o se programará un segundo tiempo abierto.³⁰

Linfoma

Etapificadora: indicada en pacientes que requieren biopsias de ganglios intraabdominales en ausencia de ganglios periféricos (linfoma no Hodgkin) o biopsias no concluyentes, en enfermedad primaria o recurrencia. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo a 45° de preferencia con técnica mano asistida si se planea esplenectomía. Se realiza exploración completa, biopsia profunda de cada lóbulo hepático y amplia del segmento lateral izquierdo; se complementa búsqueda de lesiones hepáticas con USG laparoscópico; se continúa con esplenectomía con extracción del órgano intacto; biopsias de ganglios ilíacos, celíacos, portales, mesentéricos y periaórticos; escisión de ganglios anormales identificados preoperatoriamente y colocación de clips en dichas áreas; ooforopexia posterior al útero.^{30,53,54}

► CONCLUSIÓN

Cabe mencionar que en prácticamente todas las neoplasias gastrointestinales, se han reportado buenos resultados efectuando tratamiento curativo; sin embargo, los estudios en cuestión son unicéntricos, con pocos pacientes, no aleatorizados, retrospectivos o sin comparación con el estándar de oro. Es por ello que aún no se ha llegado a consensuar su aplicación generalizada, y por lo tanto, la realización de los mismos deberá sólo considerarse en protocolos de investigación bien diseñados y aprobados por comités de ética avalados.

Bibliografía

1. Kirkman I, Cekic V, Poltaratskaia N, Asi Z, Bessler M, Whelan RL. Plasma from patients undergoing major open surgery stimulates in vitro tumor growth; lower IGF-BP3 levels may, in part, account for this change. *Surgery* 2002;132:186-92.
2. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted versus open bowel resection in a murine model. *Diseases of colon and rectum* 1996;39:67-72.
3. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopy than laparotomy. *Surgical Endoscopy* 2003;17:972-978.
4. Leung KL, Lai PB, Ho RL. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:506-511.
5. Patricia Sylla, Kirkman Irena, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *Surg Clin of North Am* 2005;85:1-18.
6. Traverso LW, Hargrave K. A prospective cost analysis of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1995;169:503-506.

7. Hernández IRS, Rivero SJL, Quezada AI *et al.* Colectistomía laparoscópica ambulatoria en un hospital de segundo nivel de atención. *Cir Gen* 2008;30:13-16.
8. "Engineering Approaches to Mechanical and Robotic Design for Minimally Invasive Surgeries". A. Faraz. Ed. Kluwer Academic Publishers.
9. Litwin DE, Darzi A, Jakimowicz J *et al.* Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) with Handport system: Initial experience with 68 patients. *Ann Surg* 2000;231:715-723.
10. Johnstone PAS, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD. Port site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy. *J Clin Oncol* 1996;14:1950-1956.
11. Bouvy ND *et al.* "Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996;224:694-700.
12. Wittich P *et al.* Intraperitoneal tumor growth is influenced by pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2000;14:817-819.
13. Neuhaus SJ *et al.* Tumor implantation following laparoscopy using different insufflation gases. *Surg Endosc* 1998;12:1300-1302.
14. Jacobi CA *et al.* Influence of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumor cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. *Surg Endosc* 1999;13:1021-1025.
15. Bouvy ND *et al.* Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum, air pneumoperitoneum, and gasless laparoscopy on body weight and tumor growth. *Arch Surg* 1998;133:652-656.
16. Wu JS *et al.* Excision of trocar sites reduces tumor implantation in an animal model. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1107-1111.
17. Watson DI *et al.* Excision of laparoscopic port sites increases the likelihood of wound metastases in an experimental model. 8th World Congress of Endoscopic Surgery, New York, NY, USA. BS01 (final program) 2002:77.
18. Wittich P *et al.* Port-site metastases after CO₂ laparoscopy: is aerosolization of tumor cells a pivotal factor? *Surg Endosc* 2000;14:189-192.
19. Whelan RL *et al.* Trocar site recurrence is unlikely to result from aerosolization of tumor cells. *Dis Colon Rectum* 1996;39:S7-S13.
20. Tseng LN *et al.* Port-site metastases: impact of local tissue trauma and gas leakage. *Surg Endosc* 1998;12:1377-1380.
21. Neuhaus SJ *et al.* Influence of cytotoxic agents on intraperitoneal tumor implantation after laparoscopy. *Dis Colon Rectum* 1999;42:10-15.
22. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, and Fernandez-Del Castillo C. Impact of Laparoscopic Staging in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Archives of Surgery* 2000;135:409-14.
23. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, Gvirtz G, Rosen A, and Czerniak A. The Impact of Laparoscopy and Laparoscopic Ultrasonography on the Management of Pancreatic Cancer. *Arch Surg* 2000;135:1303-7.
24. Doran HE, Bosonnet L, Connor S *et al.* Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours. *Dig Surg* 2004;21:305-313.
25. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD *et al.* Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002;235:1-7.
26. Kwon AH, Inui H, and Kamiyama Y. Preoperative Laparoscopic Examination Using Surgical Manipulation and Ultrasonography for Pancreatic Lesions. *Endoscopy* 2002;34:464-8.
27. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, Rauws EA, Obertop H, van Eyck CH, Bossuyt PM, and Gouma DJ. Laparoscopic Staging and Subsequent Palliation in Patients With Peripancreatic Carcinoma. *Annals of Surgery* 2003;237(1):66-73.
28. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Ann Oncol* 2006;17:189-99.
29. Connor S, Bosonnet L, Alexakis N, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, and Neoptolemos JP. Serum CA19-9 Measurement Increases the Effectiveness of Staging Laparoscopy in Patients with Suspected Pancreatic Malignancy. *Digestive Surgery* 2005;22:80-5.
30. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: <http://www.nccn.org>
31. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Piccicocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003;196:965-974.
32. Lowy AM, Mansfield PF, Steven D *et al.* Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surg* 1996;119:611-614.
33. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC *et al.* Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997;225:262-267.
34. Stell DA, Carter CR, Stewart I *et al.* Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1996;86:1260-1262.
35. Asencio F, Aguilo J, Salvador JL *et al.* Video-laparoscopic staging of gastric cancer. *Surg Endo* 1997;11:1153-1158.
36. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D *et al.* CALGB 9380: A prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1073-1079.
37. Heath EI, Kaufman HS, Talamini MA *et al.* The role of laparoscopy in pre-operative staging of esophageal cancer. *Surg Endo* 2000;14:495-499.
38. Krasna MJ, Jiao X, Mao YS *et al.* Thoracoscopy/laparoscopy in the staging of esophageal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12: 213-218.
39. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C *et al.* An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1026-1032.
40. Thaler K, Kanneganti S, Khajanchee Y *et al.* The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis. *Arch Surg* 2005;140:727-734.
41. Nelson H, Petrelli N, Carlin A *et al.* Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *JNCI* 2001;93:583-96.
42. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S *et al.* Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229.
43. Tjandra J, Kilkenny JW, Buie D *et al.* Practice parameter for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:411-423.
44. Wu WX, Sun YM, Hua YB, Shen LZ. Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: A clinical comparative study. *World J Gastroenterol* 2004;10:1167-70.
45. Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid and low rectal cancers. *Br J Surg* 2003;90:867-71.
46. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 2004;18:281-9.
47. Anthuber M, Fuerst A, Elser F, Berger R, Jauch KW. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1047-53.
48. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ *et al.* Laparoscopic resection of colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 2004;18:1163-85.
49. Fleshman J, Sargent D, Green E *et al.* Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-years data from COST study group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-64.
50. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jamagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. *Ann Surg* 2002;235:392-399.
51. Connor S, Barron E, Wigmore SJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroint Surg* 2005;9:476-480.
52. Tilleman EHBM, de Castro SMM, Busch ORC *et al.* Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastroint Surg* 2002;6:426-430.
53. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, Cha SS. Laparoscopy for the definitive diagnosis of intra-abdominal lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:625-631.
54. Silecchia G, Raparelli L, Perrotta N *et al.* Accuracy of laparoscopy in the diagnosis and staging of lymphoproliferative diseases. *World J Surg* 2003;27:653-658.

Evaluación de la seguridad y eficacia de Filgrastim en el manejo de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en pacientes onco-hematológicos: reporte de experiencia clínica

Evaluation of efficacy and safety of Filgrastim treatment of febrile neutropenia post-chemotherapy or radiotherapy, in onco-hematologic patients: clinical experience report

Sobrevilla-Calvo P¹, Castañeda-Soto N², Bustamante-Olivera E³, Molina-Pérez A³, Revilla-Beltri J³.

▷ RESUMEN

Introducción: El objetivo del presente estudio fue evaluar retrospectivamente la eficacia y seguridad de Filgrastim, (rHu-G-CSF) en el tratamiento de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en uso clínico habitual en el Instituto Nacional de Cancerología.

Pacientes y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes tratados con G-CSF en el periodo del 2004 al 2008. Las principales variables estudiadas fueron la efectividad (aumento en el nivel de neutrófilos absolutos posterior a la aplicación de Filgrastim) y la seguridad (efectos adversos).

Resultados: Cumplieron con los criterios de selección 37 historias clínicas. La dosis de 300 mcg diarios, con un promedio de 4.35 días de tratamiento, produjo un aumento estadísticamente significativo en la cuenta final de neutrófilos absolutos con respecto al valor basal. El 86.5% de los pacientes respondieron al tratamiento con Filgrastim. El 75.7% de los pacientes presentó efectos adversos, los más frecuentes fueron: fiebre (30%) y cefalea (10%).

▷ ABSTRACT

Introduction. The objective of this assay was to evaluate the efficacy and safety of Filgrastim, rHu-G-CSF use as treatment of patients with febrile neutropenia post-chemotherapy or radiotherapy in the National Institute of Cancerology.

Patients and methods: Data files of patients treated with G-CSF between 2004 to 2008 were reviewed. The main variables evaluated were efficacy (increase in the absolute neutrophils blood levels after administration of Filgrastim) and safety (secondary events).

Results: 37 clinical charts fulfilled all the selection criteria. The daily dose of 300 mcg, during an average of 4.35 day of treatment, elicited a statistically significant increment on absolute neutrophils counts compared with baseline. 86.5% of patients responded to Filgrastim treatment. 75.7% presented secondary events, most common were: fever (30%) and headache (10%).

Conclusion: The use of Filgrastim was effective and safety in the treatment of febrile neutropenia, stimulating the recovery of neutrophils levels and reducing infection risk, facilitating antineoplastic treatment completion.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, neutropenia, Filgrastim.

1 Jefe del Servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Cancerología. 2 Oncólogo Adscrito al Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Cancerología. 3 Probiomed, S.A. de C.V.

Correspondencia: Dr. Pedro Sobrevilla Calvo. Dirección: Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080. Delegación Tlalpan. Correo electrónico: sobrevilla.pedro@gmail.com.

Conclusión: La utilización de Filgrastim en neutropenia febril favoreció la recuperación y disminución del riesgo de infecciones en condiciones de uso clínico habitual, facilitando el cumplimiento del tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia en pacientes oncológicos.

Palabras clave: quimioterapia, radioterapia, neutropenia, Filgrastim

► INTRODUCCIÓN

El objetivo de la terapia antineoplásica es erradicar la clona maligna en pacientes con tumores sólidos o hematológicos por medio de fármacos (quimioterapia, QT) y por uso de radiación de alta energía (radioterapia, RT) para destruir las células cancerosas. Un efecto secundario frecuente de ambas modalidades es la disminución de los niveles de neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica, situación que no permite el cumplimiento o intensificación de sus ciclos de tratamiento.

La neutropenia febril es una afección caracterizada por fiebre y disminución del número de neutrófilos en la sangre; siendo menos de 500 mil células/mL¹ de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como en cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 100 mil células/mL.¹⁻³ Entre 30-60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta, así la fiebre es la principal y algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.⁴

La neutropenia febril es un evento frecuente para los pacientes con neoplasias sometidos a quimioterapia y/o radioterapia y es una situación potencialmente mortal. El tratamiento de la neutropenia febril incluye el uso de antibióticos y de factores estimulantes de colonias (FEC) tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).⁵

Los FEC se han empleado tanto de manera profiláctica como terapéutica,⁶ de modo que con su ayuda se puede acelerar la recuperación de la fórmula blanca entre los ciclos de QT y/o RT hecho que también permite el incremento de la dosis de QT, lo cual puede mejorar la eficacia de la misma.^{6,7}

El aumento de los costos que implica la hospitalización, exposición a patógenos nosocomiales, en la mayoría de los casos con una mayor agresividad que los que se pueden adquirir en el medio domiciliario, traen como consecuencia un deterioro de la calidad de vida así como económico, ya sea por el costo de la hospitalización, antibióticos, terapia y las limitaciones laborales.⁴

Los FEC son citocinas que estimulan y aceleran la producción de una o más líneas celulares en la médula ósea.^{1,2} Los FEC son capaces de actuar sobre las células tallo o las células progenitoras comprometidas, de modo que produzcan gran cantidad de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. Cada factor recibe el nombre del tipo celular que estimula predominantemente en cultivos *in vitro* de células madre.^{8,9}

Estas proteínas son un grupo de glucoproteínas solubles de bajo peso molecular (< 100 kDa) que actúan sobre el tejido hematopoyético por unión a receptores específicos en la superficie estimulando la proliferación, diferenciación y activación celular.

Los FEC se consideran de gran importancia como agentes terapéuticos, ya que poseen la habilidad de estimular el desarrollo *in vitro* e *in vivo* de colonias de células hematopoyéticas a partir de células progenitoras. Este concepto es la base para su uso en la recuperación de células hematopoyéticas en diversas enfermedades hematológicas, como apoyo en el tratamiento de enfermedades infecciosas y el manejo de pacientes después de QT y/o RT.^{6,9}

Filgrastim, rHu-G-CSF es una proteína recombinante humana producida con tecnología Mexicana, mediante técnica de ADN recombinante; estimula la proliferación, diferenciación y maduración de la serie granulocítica, particularmente neutrófilos; consta de 175 aminoácidos, no está glucosilado y su estructura es idéntica a la forma "b" del G-CSF endógeno.

► PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de ámbito nacional, basado en los datos contenidos en las historias clínicas de pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia o radioterapia (criterios de ASCO) en el periodo del 2004 al 2008. En el estudio participaron 2 médicos y 1 administrativo del servicio de oncohematología. El estudio fue aprobado por el comité de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología México (INCAN). Se llevó a cabo entre noviembre del 2007 a marzo del 2008.

Los investigadores participantes en el estudio revisaron un total de 110 historias clínicas de pacientes con neutropenia febril posquimioterapia y/o radioterapia para incluir aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 70 años de edad
- Pacientes con neoplasias hematológicas o neoplasias sólidas
- Neutropenia secundaria a QT y/o RT soportada por estudios de laboratorio
- Tratamiento de la neutropenia con Filgrastim-rHu-G-CSF
- Pacientes con historia clínica completa

Los criterios de exclusión fueron:

- No haber recibido Filgrastim o haber recibido cualquier otro FEC durante el periodo estudiado
- Pacientes con historia clínica incompleta o ausencia de datos evaluables

En todos los casos el factor estimulante de colonias se administró 24 horas después de finalizada la quimioterapia.

Los pacientes que a pesar de la administración de G-CSF presentaron alguna infección, fueron tratados con antibióticos de tipo aminoglucósidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación a dosis habituales.

De las 110 historias clínicas iniciales, se realizó una selección, para obtener 37 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, teniendo en cuenta que, al ser un estudio retrospectivo, habría un número elevado de casos que no contendrían toda la información necesaria para este estudio.

Para cada expediente se llenó un formato de reporte de caso donde se recabaron las siguientes variables: iniciales, peso, edad, género, diagnóstico clínico de base, régimen terapéutico, valores de laboratorio basales y finales, días de tratamiento con FEC, niveles basales y finales de leucocitos y neutrófilos, terapia concomitante, evento adverso.

► RESULTADOS

Se solicitó a los investigadores que, de forma retrospectiva, registraran en los formatos de reportes de caso la información de las 37 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión. Al ser un estudio de revisión, hay un número elevado de casos que no contienen la información de todas las variables del estudio; por ello, no siempre el dato se refiere al total de expedientes revisados ($n = 110$). El **Tabla 1** muestra las características clínicas de los casos evaluados.

Tabla 1.

Características clínicas de los 37 pacientes incluidos en el estudio

Género	
Masculino	67.5 % (n = 25)
Femenino	32.5 % (n = 12)
Rango de edad	
< 20 años	24.32% (n = 9)
21-40 años	27.02% (n = 10)
41-60 años	40.54 % (n = 15)
> 61 años	8.1% (n = 3)
Rango de peso	
30-50 kilos	25% (n = 9)
51-70 kilos	55.55% (n = 20)
> 71 kilos	19.44% (n = 7)
Diagnóstico clínico de base	
Leucemia mieloblástica Aguda	13.51% (n = 5)
Linfoma no Hodgkin	35.13% (n = 13)
Leucemia Linfoblástica Aguda	27.02% (n = 10)
Otros	24.32% (n = 9)
Días de tratamiento promedio	4.35 S = 1.67 C.V. 38.38%
Hombres	4.32 S = 1.54 C. V. 35.81%
Mujeres	4.42 S = 1.97 C.V. 44.72%
Cuenta absoluta de neutrófilos lectura basal $\times 10^3/\text{mL}$	Promedio .3895 S = 0.7693 C. V. 197.54%
Hombres	0.44 S = 0.88 C.V. 198.28%
Mujeres	0.28 S = 0.4745 C. V. 172.04%
Cuenta absoluta de neutrófilos lectura final $\times 10^3/\text{mL}$	Promedio 2.736 S = 3.806 C. V. 139.08%
Hombres	2.49 S = 3.77 C.V. 151.267%
Mujeres	3.24 S = 3.99 C. V. 123.172%

S = Desviación estándar
C.V.= Coeficiente de Variación

► ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los niveles de neutrófilos iniciales y finales se calcularon estadísticos descriptivos: número de observaciones, media, desviación estándar, varianza, coeficiente de variación, intervalos de confianza al 95% tanto para cada una de las variables como para la diferencia entre ellas.

Las diferencias de los valores medios de neutrófilos al inicio del tratamiento y al final del mismo, se obtuvieron mediante la prueba t de Student de muestras

Tabla 2.

Análisis estadístico antes y después del Tx con G-CSF

	Niveles de neutrófilos	
	Inicial	Final
Cantidad de observaciones	37	37
Promedio	0.389459	2.73622
Desviación estándar	0.769343	3.80562
Varianza	0.591889	14.4828
Coefficiente de variación	197.541%	139.083%
Intervalo de confianza al 95%	[0.132947, 0.645972]	[1.46736, 4.00508]
t de Student	t = -3.82; 36 gl; p < 0.05	

Tabla 3.

Días de tratamiento con Filgrastim

	Min.	Máx.	Prom.	Desv. est.
Hombres	2	8	4.32	1.54
Mujeres	2	9	4.42	1.97

relacionadas. Asimismo, se analizaron las diferencias en las desviaciones estándar mediante un cociente de varianzas. El **Tabla 2**, muestra los resultados de estos análisis.

▷ DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyó un total de 37 casos, edad comprendida entre los 17 y 68 años ($\chi = 42.5$), 67.5% de los casos fueron hombres (25/37), con un peso promedio de 60.31 kg. El principal diagnóstico clínico de base fue el linfoma no Hodgkin, presentándose en 35.13% (13/37), seguido de la leucemia linfoblástica aguda en 27.02% (10/37). El promedio de días de tratamiento fue de 4.37 (**Tabla 3**). El esquema de quimioterapia más utilizado fue el de ciclofosfamida + adriamicina + vincristina.

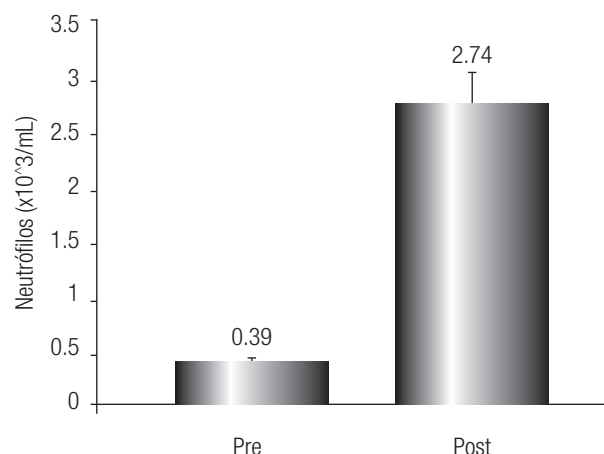
▷ EFICACIA

La **Figura 1** muestra el valor promedio de los valores basales de neutrófilos absolutos comparado con los finales, observándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$, $t = -3.82$).

Al hacer el análisis por grupos separados (tumores sólidos y leucemias), se observó de igual manera un incremento significativo (**Figura 2**).

Figura 1.

Número de neutrófilos absolutos antes y después del tratamiento con G-CSF en pacientes con posquimioterapia o radioterapia. Existe una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de neutrófilos absolutos, pre y postratamiento a 95% de confianza ($t = -3.82$; 36 gl; $p < 0.05$).



El análisis multivariado demostró que no existe relación del peso o edad sobre el efecto del Filgrastim en los niveles de neutrófilos absolutos.

▷ SEGURIDAD

El 2.7% ($n = 1$) de los 37 pacientes no presentó efecto secundario alguno registrado. Los efectos adversos (EA) más habituales fueron registrados en 75.67% del total de pacientes (28/37) (**Tabla 4**): fiebre (30%), cefalea (10%) tomando en cuenta que éstos pueden ser ocasionados por el uso del factor estimulante de colonias, a diferencia de los demás eventos adversos que se atribuyen a la medicación para el tratamiento de la enfermedad base, taquicardia (8%), diarrea (6%) y somnolencia (6%). Los EA registrados fueron leves o moderados en 100% de los casos. Los EA referidos no ocasionaron la suspensión del tratamiento con Filgrastim.

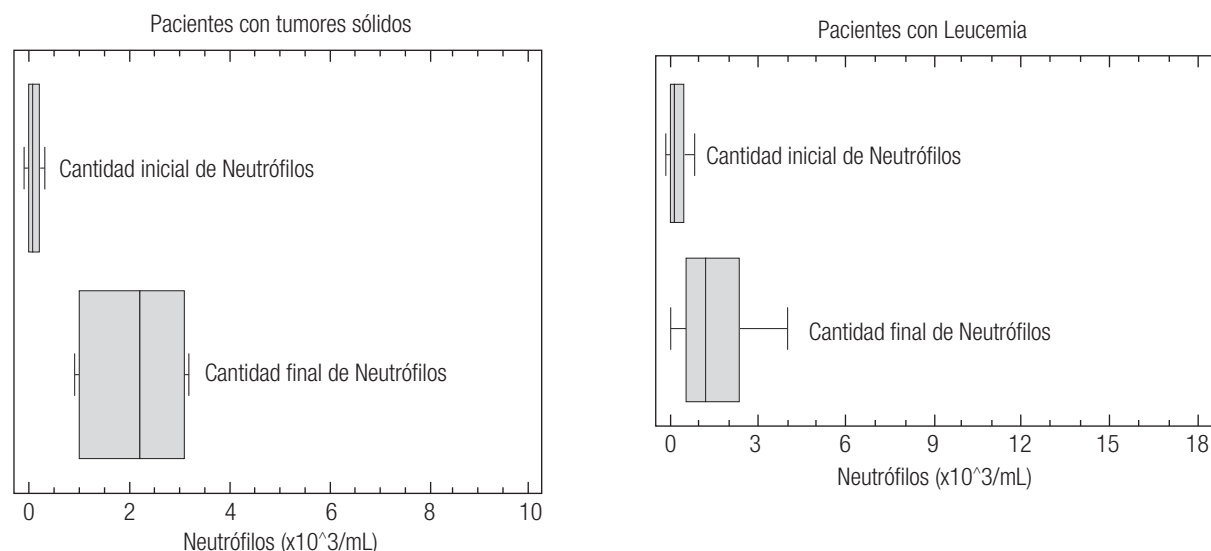
▷ DISCUSIÓN

La duración de la terapia con Filgrastim necesaria para atenuar la neutropenia que haya ocasionado la quimioterapia y/o radioterapia, dependerá del potencial mielosupresivo del régimen empleado.

En estos pacientes la respuesta del factor estimulante de colonias de granulocitos sobre la médula ósea permitió la estimulación, proliferación, diferenciación y maduración

Figura 2.

Número de neutrófilos absolutos antes y después del tratamiento con G-CSF en pacientes con posquimioterapia o radioterapia. Existe una diferencia significativa entre las medias de las dos muestras.



de los granulocitos, manteniendo niveles de neutrófilos aceptables para prevenir una infección que pudiera complicar aún más el estado de salud del paciente.

Los pacientes que a pesar de la administración de G-CSF presentaron alguna infección, fueron tratados con antibióticos de tipo aminoglucósidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación a dosis recomendadas según el tipo de infección.

La respuesta observada en los pacientes tratados en este estudio es similar a la publicada por otros autores en relación, tanto al incremento en los niveles de neutrófilos como los efectos adversos reportados por los sujetos, que son los esperados en los pacientes que cursan con neutropenia y sepsis.

Durante la observación de pacientes en este estudio se estableció que la dosis recomendada para el uso del G-CSF es de 300 µg/día por 5 días, ya que el porcentaje de cambio fue significativamente mayor en aquellos pacientes que utilizaron en promedio este esquema.

► CONCLUSIÓN

Este estudio corrobora los hallazgos de otros estudios múltiples^{6-8,10,11}, sobre la efectividad de Filgrastim en el tratamiento de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia. El Filgrastim en este grupo de pacientes

Tabla 4.

Relación de eventos adversos más frecuentes con Filgrastim

Fiebre	15 (30 %)
Cefalea	5 (10 %)
Taquicardia	4 (8 %)
Diarrea	3 (6 %)
Somnolencia	3 (6 %)
Otros	20 (40 %)

presentó una buena eficacia y tolerabilidad, con pocos efectos adversos y abandonos del tratamiento, como se observó en el tratamiento durante el estudio. Todo ello hace que un factor estimulante de colonias hecho en México con tecnología cien por ciento mexicana, sea de gran utilidad en todos los pacientes que padezcan neutropenia febril, posquimioterapia o radioterapia en los cuales demostró eficacia y seguridad.

Bibliografía

1. Marcos F, Albo I, Árbol F, Viana A, Juárez F, Durán A. Tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia, con antibióticos orales de modo ambulatorio. *Oncología Barcelona* 2004;27(9):27-30.
2. Torres H, Bodey G, Rolston K, Kantarjian H, Raad I, Kontoyiannis D. Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer* 2003;98(1):86-93.
3. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, Feld R *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.

4. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteraemia in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis* 1996;28:287-92.
5. Santolaya de P ME. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001;129:1449-1454.
6. Mangi M, Newland A. Prophylactic and therapeutic use of GM-CSF. *Eur J Cancer* 1999;35(33):4-7.
7. Maher D, Lieschke G, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M *et al*. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann intern Med* 1994;121(7):492-501.
8. Schmitz N, Linch D, Dreger P, Goldstone A, Boogaerts M, Ferrant A *et al*. Randomised trial of Filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347:353-357.
9. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, Lilleby K, Longin K, Rowley S *et al*. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cell collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 1993;81:3158-3163.
10. Sheridan W, Begley C, Juttner C, Szer J, To LB, Maher D *et al*. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by Filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-644.
11. Gómez A, Ruiz G, González O, Ruiz A. Trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica utilizando quimioterapia inmunosupresora sin destrucción de la médula ósea: "minitransplante". *Gac Med Mex* 2002; 138 (3): 235-240.

Rehabilitación mandibular

Mandibular rehabilitation: clinic case

Cruz-Ramos ME¹, García-Becerra RM².

▷ RESUMEN

Patologías como el cáncer, que es la más agresiva, tiene como consecuencia no sólo la pérdida del hueso, sino también la desproporción de la cara, por lo que los pacientes, tienen un doble trauma: 1) por la intervención quirúrgica, y 2) cuando se ven al espejo con la deformidad que ha dejado esta intervención quirúrgica.

Existen otras causas de pérdida mandibular, como pueden ser traumatismos y malformaciones congénitas.

Aunque sean diferentes las causas de la pérdida de la mandíbula, las secuelas están relacionadas con el sistema estomatognático, debido a su complejidad se debe hacer un plan de tratamiento que incluya la intervención protésica en la programación quirúrgica, donde se contemple la colocación de endoprótesis, así como la rehabilitación bucal para conseguir nuevamente la estabilidad mandibular evitando secuelas posteriores.

Las diferentes causas de las lesiones mandibulares requieren llevar a cabo un estudio en cuanto a las opciones que se han descrito para la rehabilitación mandibular.

Objetivo: La rehabilitación del paciente con pérdida de la continuidad mandibular empleando una prótesis interna.

Material y método: En la Unidad de Prótesis Maxilofacial se utiliza el metilmetacrilato para diferentes tipos

▷ ABSTRACT

Pathologies like cancer, which is the most aggressive one, have a long range of consequences, including not only bone loss, but face deformities, so patients see themselves facing two different traumas: 1) is caused by surgical intervention; and 2) when viewed in the mirror with a deformity that has left the surgery.

There are some other causes on mandible loss, including traumatic injuries and birth defects.

Despite the origin of mandible loss, consequences are related to stomatognathic system; which, due to its complexity, a treatment plan must be designed, including prosthetic intervention for surgical programming, where a prosthesis must be placed, as well as oral rehab, in order to get back the mandible stability the patient used to have, and trying to avoid any posterior sequel.

Different causes on mandibles injuries conducted us into making a research on different options already developed for mandibles rehabilitations.

Objective: Rehabilitation of patients with loss of mandibular continuity using an internal prosthesis.

Material and method: In the unit maxillofacial prosthesis methylmetacrilate is used for the elaboration of diverse types of prosthesis and implants, in this case, this material is used because of its special characteristics and its low cost.

Results: At the moment, 3 cases of lost of the mandible continuity have been rehabilitated with important results in adaptation, biocompatibility y functionality.

Conclusions: The use of this material allows patients with mandible lost to be rehabilitated with a low cost.

Key words: jaw, methylmetacrilate, implant.

1 Médico Adjunto de la Unidad de Prótesis Maxilofacial. Hospital General de México. 2 Unidad de Prótesis Maxilofacial.

de prótesis o implantes, en este caso se utilizó este material por las características que nos proporciona y por su bajo costo.

Resultados: Se han rehabilitado tres casos de pérdida de la continuidad mandibular con resultados importantes en adaptación, biocompatibilidad y funcionalidad.

Conclusiones: El material de elección permite que los pacientes con pérdida mandibular, puedan ser rehabilitados con un material de bajo costo.

Palabras clave: mandíbula, metilmetacrilato, implante.

► INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas no odontógenas de los maxilares, tanto primarias como metastásicas, son poco frecuentes si se comparan con las que se originan en los tejidos blandos circundantes, cuando se diagnostica la presencia de un tumor maligno en alguno de los maxilares, tienen implicaciones muy graves en el pronóstico y frecuencia, la intervención quirúrgica está indicada en estos casos. Tumores como osteosarcomas de mandíbula y maxilar, predominan más en hombres con 62%, que en mujeres y afectan casi de igual proporción en el maxilar (51%) que en la mandíbula (49%). En la mandíbula tienen mayor predominio en el cuerpo mandibular (60%) y con menor frecuencia en sínfisis, ángulo, rama ascendente y articulación temporomandibular.¹

La remoción de tumores mandibulares, representa un desafío para los oncólogos tanto en la enfermedad primaria como en su rehabilitación. La resección de la mandíbula se puede dividir en parcial o segmentada, en ocasiones con porciones de la lengua, de piso de boca o de cadenas ganglionares. La pérdida de la continuidad mandibular tiene como secuelas alteraciones en la fonación, masticación, deglución, incontinencia salival, desvío del fragmento mandibular residual, pérdida de identidad (desfiguramiento facial), todo esto hace que en ocasiones el paciente se aparte de su familia y amigos, por lo que también afecta su estado psicosocial.²

En los siguientes casos, la reconstrucción mandibular está indicada:

1. Hemimandibulectomía
2. Pérdida del arco mandibular
3. Mandibulectomía total

Para el tratamiento de la resección mandibular existen en el mercado diferentes materiales y técnicas que se pueden emplear en la rehabilitación mandibular:

1. Clavo de Kirshner

El clavo de Kirshner, se puede moldear dando la dimensión correcta a la curvatura mandibular, tomando en cuenta los puntos de análisis cefalométrico de Ricketts,³ para su mejor adaptación e implantación en el momento de ser utilizado en el quirófano.

Este tipo de material se puede moldear en quirófano, pero no nos proporciona una estabilidad al fragmento mandibular, en muchas ocasiones se expone, por lo que como consecuencia lleva a infecciones y finalmente el retiro del material.

2. Placas de titanio

Las placas de titanio hoy por hoy son un material bien aceptado para casi cualquier tipo de resección mandibular, las placas proporcionan estabilidad suficiente, aunque en ocasiones es recomendable utilizar doble placa, dependiendo de la extensión de la resección mandibular.

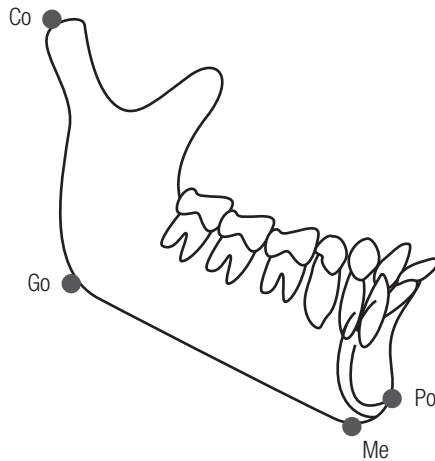
Se cuenta también con implantes condilares que mejoran el implante y se obtiene mayor estabilidad a la apertura y cierre mandibular.⁴

3. Regeneración ósea guiada

Está indicada cuando se realiza el corte de algún segmento de hueso, la regeneración ósea guiada permite la formación de la parte faltante de hueso; podemos encontrar hueso en dos versiones, cortical y esponjoso, con diferente resistencia mecánica a las fracturas. Tipos de hueso sintético:

- *Hueso bovino:* origen de hueso natural desantigenizado a alta temperatura superior a 800°C. Utilizaciones: en cirugía oral y maxilofacial para reconstrucción.
- *Hueso equino:* origen natural desantigenizado a una temperatura de 125°C; no presenta fase

Figura 1.
Puntos de estudio cefalométrico.



Go: Gonión.- Punto más inferoposterior, en el ángulo de la mandíbula.
Me: Mentoniano.- Punto mediano más inferior de la curvatura de la sínfisis.
Po: Pogonio.- Punto más anterior y medio de la curvatura de la sínfisis.
Co: Cóndilo.- Punto más superior y mediano de la cabeza del cóndilo.⁹

de calcinación clasificado como tejido óseo de injerto. Utilizaciones: en ortopedia, neurocirugía, cirugía oral y maxilofacial.

Especialmente se utiliza para la reconstrucción del hueso frontal, cigomático, ángulo mandibular, occipital, parietal, senos maxilares, piso y techo de orbitas, etc.

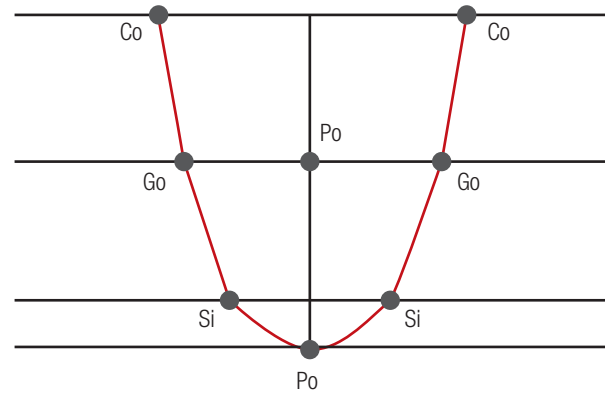
La combinación de las texturas hace que la absorción y adaptación sea en poco tiempo; el hueso sintético esponjoso tiene un tiempo de 4 a 6 semanas y el cortical de 8 a 12 semanas para su completa absorción, la desventaja para algunos pacientes es su alto costo.⁵

4. Metilmetacrilato (acrílico)

El metilmetacrilato es considerado como parte de los materiales médicos para implantes, este material puede ser aceptado por periodos más o menos prolongados en el cuerpo humano, teniendo en cuenta las características fisicoquímicas del material que compone el diseño y elaboración de la prótesis (implante), implica una interacción entre el material y el tejido vivo, por lo que nos conduce a llevar una evaluación de los aspectos relacionados con disfuncionalidad y biocompatibilidad que conlleva a los procesos y respuestas fisiopatológicas de la interacción con el ambiente biológico.

El metilmetacrilato es ideal para este tipo de reconstrucción, ya que favorece la osteointegración sin

Figura 2.
Guía de reconstrucción mandibular.



producir metalosis, corrosión o biodegradación de la superficie, es un material compatible, no tóxico, no cancerígeno, no alérgico, tiene compatibilidad mecánica, además de resistencia a la presión, tracción y flexión.⁶

Especialidades como la ortopedia, cirugía plástica y reconstructiva, y ahora en el área de la oncología, han obtenido muy buenos resultados funcionales y cosméticos.

Antes de insertar un implante es importante tener en cuenta lo siguiente:

- Tener el suficiente tejido para poder cubrir el implante.
- El tejido sobre el que vamos a colocar este implante debe estar sano, no fibroso ni isquémico.
- No debe haber alteraciones patológicas.⁷

No en todos los casos se puede realizar una evaluación primaria para la rehabilitación, sin embargo, un análisis de estudio cefalométrico convencional de Ricketts,³ Shwarz⁸ y de Strang-Thompson,⁹ utilizados en la valoración de tratamientos ortodónticos, donde podemos localizar los puntos que con mayor frecuencia son desinsertados en la intervención quirúrgica, los cuales nos servirán de base para el diseño del implante (**Figuras 1 y 2**).

Este método nos ayuda a tener las dimensiones protésicas para la colocación del implante.

Actualmente, se utilizan diferentes tipos de prótesis en diversas partes del cuerpo, lo cual requiere de materiales que sean moldeados o contruidos en diversas formas y tamaños. Entre los materiales empleados en la elaboración

Imagen 1.

Paciente con tumor mixto en el cuerpo mandibular.



Imagen 2.

Prótesis mandibular elaborada con metilmetacrilato.



de implantes para restaurar defectos posteriores a una cirugía, se clasifican en materiales de implantación naturales y artificiales, dentro de los artificiales se encuentran los materiales aloplásticos como el metilmetacrilato.

El metilmetacrilato es un material termopolimerizable para la elaboración de prótesis de alto impacto con manipulación convencional con base en polimetilmetacrilato de metilo (PMMA) para la técnica de empaquetado.¹⁰ Se utiliza para prótesis totales y parciales.

▷ CARACTERÍSTICAS QUE DEBE REUNIR LA PRÓTESIS IDEAL

- ★ No ser modificado por los tejidos
- ★ No causar reacción inflamatoria o de cuerpo extraño
- ★ No producir estados de alergia o hipersensibilidad
- ★ Ser químicamente inerte
- ★ No ser carcinógeno
- ★ Ser capaz de soportar esfuerzos y tensiones
- ★ Poder ser fabricado en la forma deseada
- ★ Ser esterilizable

▷ MATERIAL Y MÉTODO

El material que se eligió fue el metilmetacrilato, por su bajo costo y fácil manipulación.

El manejo del material se realiza según el fabricante, esto es que depende de la marca, la manipulación tiene

Imagen 3.

Ortopantomografía. Imagen radiográfica donde se muestra el grado de extensión de la lesión en el cuerpo de la mandíbula.



que ser estrictamente como se describe en las instrucciones de uso.

Se debe hacer un modelo de la prótesis en cera, misma que se presenta en junta terapéutica con los oncólogos para determinar los márgenes y afinar detalles.

En el laboratorio se procede a la fabricación de la prótesis:

1. El modelo en cera se coloca en una mufla con yeso, para obtener el negativo.
2. Se manipula el metilmetacrilato (polvo y líquido) como lo indica el fabricante.
3. Se vierte en el negativo de yeso.
4. Se procede a la polimerización del material con el método de “baño María”.
5. Se abre la mufla y se obtiene el implante.
6. Se pule, tratando de dejar algunas zonas con cierta rudeza.
7. Se esteriliza en gas.¹⁰

▷ CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 26 años de edad, portador de tumor mixto en mandíbula (**Imagen 1**).

Cirugía programada: hemimandibulectomía izquierda.

Reconstrucción inmediata con implante de metilmetacrilato (**Imagen 2**).

▷ ANÁLISIS DEL CASO

El paciente presenta tumor en el cuerpo mandibular (**Imagen 3** se realizó hemimandibulectomía del lado izquierdo, con reconstrucción inmediata a través de la colocación de un implante de la rama mandibular afectada, la fijación se realizó con placa de titanio (**Imágenes 4 y 5**).

En este caso en particular evitamos la desviación mandibular por la colocación inmediata del implante (**Imagen 6**).

Imagen 4.

Resección quirúrgica de la hemimandíbula afectada, con amplio margen de seguridad e implante mandibular de metilmetacrilato.



Imagen 6.

Paciente 6 días después de la cirugía, se evitó la desviación mandibular por la colocación inmediata del implante.

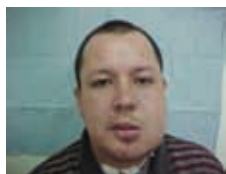


Imagen 8.

Paciente con un mes de evolución.



Después de un mes, el paciente tiene una apertura bucal de 3 cm, considerado una apertura normal (**Imágenes 7 y 8**).

Después de seis meses el paciente se presenta a su cita para observar su evolución, ya sin inflamación de los tejidos y se comprueba la apertura y cierre mandibular. El paciente puede comer, deglutir y hablar sin dificultad.

► **CONCLUSIONES**

En este caso en particular podemos concluir que los pacientes que presentan tumores en la región mandibular, pueden ser rehabilitados con implantes mandibulares de metilmetacrilato, sin representar un costo excesivo, además es un material adaptable y con buena aceptación en

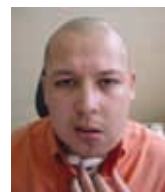
Imagen 5.

Colocación de una prótesis mandibular interna, de metilmetacrilato, confeccionada previamente.



Imagen 7.

Paciente mostrando la apertura bucal.



los tejidos circundantes, mejorando la calidad de vida del paciente. Una opción médica, que contribuye a dignificar las profesiones en favor de la salud y a la Institución que lo desarrolla. Opción que puede ser hoy ofrecida a la comunidad, en especial a los enfermos que padecen un trastorno tan mutilante.

Bibliografía

1. Joseph A, Regezi J, Sciubba J et al. Patología Bucal, McGraw-Hill Interamericana, Primera Edición 1991:424-425.
2. Isabel Jankielewicz et al. Prótesis Bucomaxilofacial, Ed. Quintessence Books 2003:312.
3. Ricketts RM. Cephalometric Synthesis. An exercise in stating objectives and planning treatment with tracings of the roentgenogram. *American Journal of Orthodontics* 1960;46(9):647-673.
4. Level One Fixation, Osteosynthese. Publicación octubre del 2000:89 y 100.
5. Bioteck, The science of bone tissue. Maxilofacial y traumatología, manual de regeneración ósea guiada.
6. J. Murtra. Libro de Notas y Apuntes, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, Ed. 1997:27.
7. Arthur O. Rahn, Protesis Maxilofacial, Ediciones Toray, S.A. Ed. 1973:257.
8. Shwartz. In Beszkin, E. Cefalometría Clínica 1a. Ed. Mundi Buenos Aires.
9. Strang RHW, Thompson WM. A Textbook of orthodontia, 4a. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1958.
10. Cruz Ramos ME, R. García Becerra M, Martínez Macías R y Barra Martínez R. Rehabilitación protésica para pacientes con sarcoma en húmero. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2007;6(1):2-6.