



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Albuero

Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías
Presidente

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Sandra Sánchez Félix
Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Consejeros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

Asistentes editoriales

Norma Angélica Montañez B.

Guadalupe Palacios Viveros

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

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.



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

Julio - Agosto 2010, Vol. 9, Núm. 4

Editores asociados

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"

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO

Biética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología molecular

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cabeza y cuello

DR. ERICK SANTAMARIA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Coordinador de Consensos

DRA. ARGELIA LARA SOLARES

Cuidados paliativos

DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO

Editora Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO

Endoscopia

DR. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Fármaco-vigilancia

DRA. SILVIA VIDAL

Genética

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Ginecología

DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR

Inmunología

DR. LUIS MEILLON

Leucemias agudas y crónicas

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y estadística

DR. JORGE VELA

Mieloma Múltiple

DRA. VANESA FUCHS

Nutrición

DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Piel y melanoma

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

DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Relaciones Públicas

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUÉLLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Sesiones académicas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía computarizada

DR. JAVIER KELLY GARCÍA

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

Tumores mamaros

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

Tumores neuroendocrinos

DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorial

Cancer patient safety in surgery: A continuing challenge 137
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo *et al.*

Original articles

Lung cancer as second primary neoplasm 141
Serrano-Olvera Juan Alberto *et al.*

HPV value as prognostic indicator in patients head and neck squamous cell carcinoma 149
Gallegos-Hernández José Francisco *et al.*

Review article

Premalignant lesions of the vulva and vagina 156
Martínez-Madrigal Migdania *et al.*

Chemotherapy in epithelial ovarian cancer; literature review 161
Pimentel-Rentería Alberto Alfonso *et al.*

Tumoral lysis syndrome: 175
Rovelo-Lima José Eduardo *et al.*

Clinical case

Use of pegfilgrastim in neutropenia secondary to systemic lupus erythematosus. A case report 180
Solís-Poblano Juan Carlos *et al.*

Biography

In memoriam 183
Dr. Víctor Manuel Lira Puerto
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Contenido

Editorial

La seguridad del paciente oncológico en cirugía; un reto permanente 137
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo et al.

Artículo original

Comportamiento del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria 141
Serrano-Olvera Juan Alberto et al.

Valor del VPH como indicador de pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello 149
Gallegos-Hernández José Francisco et al.

Artículo de revisión

Enfermedades pre malignas de vulva y vagina 156
Martínez-Madrigal Migdania et al.

Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; revisión de la bibliografía 161
Pimentel-Rentería Alberto Alfonso et al.

Síndrome de lisis tumoral 175
Rovelo-Lima José Eduardo et al.

Casos clínicos

Uso de pegfilgrastim en neutropenia secundaria a lupus eritematoso sistémico; informe de un caso 180
Solís-Poblano Juan Carlos et al.

Semblanza

In memoriam 183
Dr. Víctor Manuel Lira Puerto
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

La seguridad del paciente oncológico en cirugía; un reto permanente

Cancer patient safety in surgery: A continuing challenge

*“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo,
en vez de aprovecharlo como aviso providencial
de nuestra ligereza o ignorancia”*

*Santiago Ramón y Cajal
1852-1934*

(Premio Nobel de Fisiología y Medicina, 1906)

En las últimas décadas, el avance en la atención médica en general, y en particular en el de la oncología, ha evidenciado logros significativos, los cuales son evidentes ya que se ha conseguido un incremento significativo en la esperanza de vida. Resulta extraordinario y vertiginoso este desarrollo tecnológico sin par, que ha permitido mayor precisión en la integración diagnóstica y mayor efectividad en la terapéutica.

En lo que respecta a la cirugía -el tratamiento más antiguo para el cáncer y hasta hace poco, el único, podía curar a los pacientes, caracterizándose por radical y frecuentemente ablativo, lo que deja secuelas estéticas y funcionales, así como pobre calidad de vida.

Por fortuna, el tratamiento quirúrgico del cáncer ha cambiado dramáticamente en los tiempos recientes. Los avances en las técnicas operatorias, especialmente menos invasivas, con logros substanciales en la reconstrucción inmediata así como una mejor comprensión de la conducta biológica de los tumores y el desarrollo de las terapias multimodales, han permitido a los cirujanos realizar la resección de los tumores con mayor porcentaje de éxito para más pacientes.

Los avances en la radioterapia y el desarrollo de tratamientos farmacológicos sistémicos, pueden controlar la enfermedad microscópica, y han llevado a los cirujanos a re-evaluar la magnitud de la cirugía necesaria. Actualmente el cirujano retoma un papel central en la prevención, diagnóstico, etapificación, tratamiento, cuidados paliativos, reconstrucción, rehabilitación y cirugía de rescate del paciente con cáncer.

No es infrecuente que los pacientes oncológicos sean adultos mayores o con múltiples padecimientos asociados, desnutridos y con riesgos potenciales de complicaciones ante cualquier terapéutica oncológica.

Como con cualquier tratamiento, los beneficios potenciales de la intervención quirúrgica en pacientes con cáncer deben sopesarse con los riesgos de la cirugía. La incidencia de la morbilidad operatoria es de gran importancia en la formulación de las decisiones terapéuticas y varía mucho en diferentes situaciones de los pacientes.

La incidencia de la mortalidad operatoria es un hecho complejo del proceso de la enfermedad de base, que involucra a los factores quirúrgicos, técnica anestésica, complicaciones operatorias y, lo más importante: la capacidad para soportar un trauma quirúrgico, con base en el estado general de salud de los pacientes.

La misión principal del cirujano en oncología, como para la profesión médica en general, es participar en el proceso de atención a los enfermos, con el propósito de contribuir a la recuperación de su salud. Dentro de este concepto está inmerso el precepto señalado por Hipócrates, relativo a “primero no hacer daño” y el postulado de Avedis Donabedian de “procurar a los pacientes el máximo beneficio, exponiéndolos al mínimo riesgo posible”. Es decir evitar los eventos adversos. Sentadas estas premisas, se hace evidente el compromiso del cirujano oncólogo y del médico en general, el de prevenir y evitar cualquier acto médico que pudiera ocasionar daño al paciente.

Sin embargo, los desafíos a los cuales se tendrá que dar respuesta son igualmente importantes: aumento considerable de la patología crónico-degenerativa y de la población geriátrica entre otros, condición que no sólo afecta la salud de la población, sino que pone en riesgo el estado financiero de todos los sistemas de salud.

Como una actividad compleja, la atención médica está influida por un sinnúmero de factores en forma determinante y constante: características individuales de cada

caso, la presencia de co-morbilidades, variabilidad terapéutica del profesional de salud y el vertiginoso desarrollo de la tecnología, que en conjunto, traducen vulnerabilidad y posibles riesgos dentro de este proceso.

La esencia de la actividad asistencial consiste en promover y propiciar la prevención, tratar de alcanzar la curación o paliar las dolencias. La integración de todos estos elementos en la organización, aspira otorgar la atención con la mejor calidad, incluyendo uno de sus principales atributos, la seguridad; de tal suerte que se evite la posibilidad de riesgos y errores.

Bajo estas condiciones, la seguridad del paciente se ha convertido en una preocupación imperativa y en la actualidad constituye un pilar fundamental en las estrategias de salud. En este orden de ideas, es importante conocer la frecuencia de los eventos adversos (EA) y desarrollar su detección, la posibilidad de prevenirlos y establecer las acciones dirigidas a reducir al máximo los riesgos.

Pese a que existen estudios previos relacionados con la investigación de (EA), el más importante, por la metodología utilizada, fue el desarrollado en 1984 en Nueva York (*Harvard Medical Practice Study*). La magnitud del problema se comienza a dimensionar con mayor claridad a partir de este estudio, el cual estimó una incidencia de (EA) de 3.8%; se produjo discapacidad leve o transitoria en 70% de estos casos; en 3% fue permanente y en 14% se provocó la muerte. El motivo de la revisión era principalmente establecer el grado de negligencia para estos EA y no tanto medir la posibilidad de prevención de los mismos. Los EA más frecuentes fueron las reacciones a los medicamentos (19%), seguido de las infecciones de herida quirúrgica (14%) y de las complicaciones técnicas (13%).

En 1992, un estudio realizado con la misma metodología en los estados de Utah y Colorado, demostró una incidencia anual de sucesos adversos de 2.9% después de haber revisado 15 000 expedientes. El estudio de calidad en el Sistema Australiano de salud, efectuado en 28 hospitales, reveló una tasa de EA de 16.6%, lo trascendente consistió en detectar que 51% de ellos eran prevenibles. Los sucesos altamente evitables se asociaron a los de mayor discapacidad.

En 1998, el Instituto de Medicina (IOM) en los EE UU, inició un proyecto denominado: *Quality of Health Care in America*, cuyo objetivo consistió en desarrollar una estrategia que diera lugar a una mejora significativa en la calidad en el sistema de salud de los EE UU a lo largo de la siguiente década. Dentro de este amplio proyecto, se inscribió en una fase inicial el informe: *To Err is Human: building a Safer Health System*, que examinó los errores médicos y concluyó que 4% de los pacientes hospitalizados

sufrían algún tipo de daño por eventos adversos; 70% provocaban incapacidad temporal y 14% de los incidentes eran mortales; la mayor significancia de este estudio estriba en señalar que la mortalidad de pacientes hospitalizados por errores médicos oscilaba entre 44 000 y 98 000 por año, por arriba de accidentes automovilísticos, cáncer de mama o SIDA.

Además de las consecuencias relacionadas con el posible daño a la salud del paciente, la inconformidad o rechazo del resultado, el resultado es una demanda por la vía legal con las consecuencias jurídicas que cada caso implica.^{1,2}

En el Reino Unido, después de identificar hallazgos semejantes, se ha promovido una política de identificación y reducción de errores médicos. Así, tras la publicación del informe del Servicio Nacional de Salud (NHS): “Una organización con memoria”, se ha puesto en marcha un plan de gobierno con el objetivo de promover la seguridad del paciente, el cual queda incluido en el programa “Construyendo un Sistema Seguro”. Este programa se ha beneficiado de intensos contactos e intercambios entre representantes del Reino Unido, Australia y los EE UU y, entre otras iniciativas, ha conducido a la creación de un sistema obligatorio para notificar los eventos adversos y complicaciones derivados de la asistencia sanitaria, gestionado por un organismo de reciente creación, la Agencia Nacional para la Seguridad del Paciente.

En España, la seguridad del paciente también es una política prioritaria. Desde 2005, el Ministerio de Sanidad desarrolla una Política Social, que incluye como objetivos: 1) Promover y desarrollar el conocimiento y la cultura de seguridad del paciente entre los profesionales en cualquier nivel de atención sanitaria incluyendo la difusión de los proyectos desarrollados (entre ellos el estudio ENEAS, formación de los profesionales y promoción de la investigación, 2) Diseñar y establecer sistemas para la comunicación de los incidentes relacionados con la seguridad del paciente, 3) Promover la implantación de prácticas seguras en los centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud y 4) Facilitar la participación de pacientes y ciudadanos.³

En Latinoamérica, el Estudio IBEAS desarrollado en cinco países (México, Perú, Argentina, Costa Rica y Colombia), señala que la incidencia de los eventos adversos fue de 11.85% y la evitabilidad de 65%. Los EA estaban relacionados con los cuidados en 13.27 %, con el uso de medicación en 8.23%, con infecciones nosocomiales 37.14%, con algún procedimiento 28.69% y con el diagnóstico 6.15%.

El 62.9% de los EA aumentaron los días de estancia, con una media de 16.1 días y en 18.2 % motivaron el reingreso.⁴

En todos estos estudios, ha sido posible detectar que en casi la mitad de los casos, los eventos adversos pudieron prevenirse.

Dada la importancia del tema, en la LVII Asamblea de la Organización Mundial de la Salud, se propuso crear una alianza internacional que facilitara la formulación de políticas sobre la seguridad del paciente, el fomento de prácticas adecuadas en todos los Estados Miembros e impulsara el logro de mejoras a escala internacional. La Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente fue puesta en marcha en octubre de 2004; tiene por objeto coordinar, difundir y acelerar la mejora de la seguridad del paciente en todo el mundo.

Los Retos Mundiales por la Seguridad del Paciente son iniciativas a fin de establecer un programa de acción bienal que aborde una esfera de riesgo que revista importancia para todos los países. El primer Reto Mundial que se eligió fue el que plantean las infecciones asociadas a la atención de salud, en 2005 y 2006 estuvo enfocada a «Una atención limpia es una atención más segura». El segundo reto: «Cirugía Segura, Salva Vidas», con el que se pretende evitar los errores para garantizar cirugía correcta en sitio correcto, en el paciente correcto.⁵

▷ EL PACIENTE QUIRÚRGICO

Los problemas clínicos que requieren tratamiento quirúrgico van en aumento, en la actualidad se estima que en el mundo, cada año, se realizan 234 millones de cirugías bajo anestesia general, regional o con sedación profunda. La cirugía en ocasiones es la única opción para curar una enfermedad, paliar la sintomatología o reducir la mortalidad; pese a todas las bondades que ofrece esta terapéutica, siempre existen riesgos, los cuales se deben evitar o minimizar. En este sentido, en países desarrollados se da cuenta de tasas de mortalidad y de complicaciones de entre 0.4% a 0.8% y 3% a 17% respectivamente.⁶

Aunque al realizar una intervención quirúrgica lo único que se tiene en mente es obtener buenos resultados, es un hecho que existen no sólo complicaciones inherentes a la patología o a la respuesta individual de cada paciente; también existe la posibilidad de presentar un evento adverso generado por un error. De una revisión de 427 informes, 253 estuvieron relacionadas con *cuasi errores*, 174 con errores al inicio de la cirugía, 34 con el paciente incorrecto, 39 con el procedimiento in-correcto y 298 con la cirugía en el lado incorrecto.⁷

Del análisis de las quejas gestionadas en la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (enero - junio 2007), 35%

estuvieron relacionadas con el tratamiento quirúrgico y contenían elementos de mala práctica, 71% de éstas correspondieron a las especialidades de cirugía general y ginecología.

Del total de las quejas, en 47% no se produjo daño físico, en 21% el daño fue temporal, en 14% fue permanente y en 18% el paciente falleció.⁸

Estos posibles riesgos pueden generar situaciones catastróficas, con gastos altos por los daños a la salud y el gran impacto relacionado al costo social y financiero que producen. Reconocer y dimensionar los efectos de este fenómeno han hecho posible diseñar estrategias dirigidas a reducir al máximo los riesgos. Estas medidas de manera inicial están enfocadas a la implantación de dos instrumentos, el protocolo universal y la lista de verificación.

El Protocolo Universal es un apoyo indispensable prevenir eventos adversos en cirugía, está sustentado en tres recomendaciones: la primera consiste en la verificación de todo el proceso antes del procedimiento y como segunda, el marcado del sitio quirúrgico. En estos dos pasos, el paciente tiene una participación determinante, estas acciones pueden ser en el cuarto del paciente. La tercera recomendación, es la verificación inmediata antes de iniciar la cirugía; un *Time out*; un “tiempo fuera” a realizarse en la sala de operaciones; consiste en una pausa quirúrgica en la que se involucra a todo el equipo y que permite una última revisión.⁹

La lista de verificación permite explorar otros puntos, sin embargo, sigue siendo una forma rápida de corroborar los puntos centrales del procedimiento quirúrgico; esta lista de cotejo reduce significativamente los riesgos. Esta construida en tres fases, confirmando los datos más importante a la entrada en la pausa quirúrgica y a la salida de la sala de operaciones.¹⁰ La utilización de este recurso, ha reducido de manera importante la morbimortalidad, las complicaciones: de 11% a 7.0%, reintervenciones de 2.4% a 1.8% y la mortalidad de 1.5% a 0.9% ($p = 0.003$).¹¹

Con base en todo lo anterior, queda claro que una de las prioridades de las políticas públicas en salud y del quehacer cotidiano de cirujano tendrá que mirar hacia la seguridad del paciente quirúrgico, siendo así, un reto permanente por el que debemos trabajar de manera constante todos los directamente involucrados: los sistemas de salud, los profesionales de la salud y los propios pacientes.

REFERENCIAS

1. Rosenthal MM, Sutcliffe KM. Medical Error. What do we know? What do we do? Jossey-Bass. Library of Congress. San Francisco 2002:3-35.

2. Merry and McCall A. *Errors, Medicine and Law*. Cambridge University 2001.
3. Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, León MT. Los efectos adversos en la asistencia hospitalaria. Una revisión crítica. *Med Clí (Barc)*, 2004;123(1):21-25.
4. Estudio IBEAS prevalencia de los efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Informes, estudio e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. España 2009.
5. World Alliance for patient safety. World Health Organization Summary of the evidence on patient safety. Implications for research. 2008
6. Grande L. Mejorar la seguridad en el quirófano reduce la mortalidad hospitalaria. *Cir Esp* 2009;86(6):329-330.
7. Clarke JR, Johnson J, Finley ED. Getting surgery right. 2007 *Ann Surg*; 246(3):395-405.
8. Sistema de atención de Quejas Médicas y Dictámenes. Sistema de Estadística Institucional CONAMED; enero-junio 2007.
9. Joint Commission International Center of Patient Safety. 2008
10. Organización Mundial de la Salud. Lista de verificación de la Seguridad de la cirugía. Manual de aplicación. 1ª. Edición 2009:5-24.
11. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical Safety Checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Eng J Med* 2009;360:491-499.

Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo

Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, México. Presidente de la SMeO, 2004-2005
 Correspondencia: Camino a Santa Teresa N°1055-123. Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena Contreras. México, D.F. 10700. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

Dra. Lilia Cote-Estrada

Asesor Médico de la Unidad de Atención Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social, México. Presidenta Asociación Mexicana de Cirugía General 2009

Comportamiento del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria

Lung cancer as a second primary neoplasm

Serrano-Olvera Juan Alberto,¹ Albán-De la Torre Luis Fernando,² Villalobos-Prieto Alberto,³ Gerson-Cwilich Raquel.⁴

▷ RESUMEN

Antecedentes: Existe escasa información acerca del comportamiento del cáncer pulmonar (CP) como segunda neoplasia primaria (CP-SNP).

Objetivos: Caracterizar al CP-SNP y sus primeros neoplasias primarias (PNP) relacionadas.

Pacientes y métodos: De enero 1993 a diciembre 2007, se revisaron los casos con CP-SNP. Se analizaron las características clínicas, tratamiento y supervivencia (SG) de las PNP y el CP-SNP.

Resultados: Detectamos 16 con CP-SNP (7.2%); edad 63.9 años, rango 38 a 80. Tabaquismo en 12 (75%); 14 tuvieron una PNP y dos doble PNP. De las PNP: cuatro cáncer mamario (25%), tres próstata (18.7%), dos CP no sincrónico (12.5%), dos melanoma corioideo (12.5%) y otros cánceres en seis pacientes (37.5%). Etapa clínica (EC) I en 10 pacientes (55.5%), II en siete (38.8%), III en uno (5.5%). Entre las 18 PNP, ocho (44.4%) fueron tratadas con cirugía y seis (33.3%) recibieron adyuvancia; otros tres (16.6%) radioterapia y uno (5.5%) quimioterapia. El intervalo PNP - CP-SNP fue 6.7 años, rango uno a 24. Del CP-SNP, ECOG 0: un paciente (6.2%); 1: 9 (56.2%); 2: 6 (37.5%). Adenocarcinoma en 10 pacientes (62.5%), SCLC tres (18.7%), epidermoide dos (12.5%) y poco diferenciado uno (6.2%). EC IIB 2 pacientes (12.5%), IIIA en cuatro (25%), IIIB en cuatro (25%) y IV en seis (37.5%). Cinco pacientes (31.2%)

▷ ABSTRACT

Background: There is limited information about the behavior of the lung cancer (LC) as a second primary neoplasm (LC-SPN).

Objective: To characterize the LC-SPN and its first primary neoplasm (FPN) related.

Patients and methods: From January 1993 to December 2007, clinical characteristics, treatment and survival (OS) of the FPN and the LC-SPN were analyzed.

Results: We detected 16 with LC-SPN (7.1%); median age 63.9 years, rank 38 - 80. Tobacco addiction in 12 (75%) cases. Fourteen had one and two pts had 2 FPN. Of the FPN: 4 breast cancer (25%), 3 prostate (18.7%), 2 non-synchronous LC (12.5%), 2 choroidal melanoma (12.5%) and other cancers in 6 pts (37.5%). Clinical stage (CS) I in 10 pts (55.5%), II in 7 (38.8%), III in 1 (5.5%). Of the 18 FPN, eight (44,4%) were treated with surgery, 6 (33.3%) with surgery and adjuvancy, 3 (16.6%) with radiation (RT) and one (5.5%) with chemotherapy (CT). The interval FPN - LC-SPN was 6.7 years, range 1 to 24. Of the LC-SPN, we observe ECOG 0 in 1 pt (6.2%); 1 in 9 (56.2%); 2 in 6 pts (37.5%). Adenocarcinoma in 10 pts (62.5%), SCLC in 3 (18.7%), squamous cell in 2 (12.5%) and poorly differentiated in one pt (6.2%). CS IIB in 2 pts (12.5%), IIIA in 4 (25%), IIIB in 4 (25%) and IV in 6 (37.5%). Five patients (31.2%) were asymptomatic. Most frequent symptoms were: cough (45.4%), thoracic pain (36.4%), dyspnea and hemoptysis (12.5%). Treatment of the LC-SPN: CT alone in 10 pts (62.5%), surgery/adjuvant

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

2Médico general auxiliar,

3Departamento de Hemato-oncología, Centro de Cáncer ABC; México, D. F.

4Directora del Centro de Cáncer, Centro Médico ABC. México D. F.

Correspondencia: Dr. J. Alberto Serrano Olvera. Departamento de Oncología Médica. Centro de Cáncer ABC. Sur 132 N° 203, Colonia las Américas; 01120. Delegación Álvaro Obregón; México D. F. Teléfonos: (55) 5272 3345, (55) 5272 2521. Teléfono celular: 044 55 5437 4105. Fax: 5272 8430.

Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx

eran asintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (45.4%), dolor torácico (36.4%), disnea y hemoptisis (12.5%). Del tratamiento del CP-SNP: QT sola en 10 pacientes (62.5%), cirugía/adyuvancia en dos; QT/RT en un paciente, RT en uno. Supervivencia global 9.5 meses, rango 3 a 61.

Conclusiones: El incidencia del CP-SNP es 7%, su comportamiento clínico es similar cuando éste es la PNP.

Palabras clave: cáncer pulmonar, segunda neoplasia primaria, México.

therapy in 2; CT and RT in 1 pt, RT alone in one. Median overall survival 9.5 months, range 3 to 61.

Conclusions: *The incidence of the LC-SPN is 7%, its clinical behavior and prognosis is similar when this one is the FPN.*

Key words: *lung cancer, second primary neoplasm, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, en el año 2002 se registraron más de un millón trescientos mil casos nuevos de cáncer pulmonar (CP) de los que fallecieron 1,178,888 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 Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Nuevo León y Tampico tienen el más alto índice de mortalidad anual 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 de 4% son atendidos a nivel privado. Un análisis de tendencias a la mortalidad por CP reportó que ésta aumentó 91% entre hombres y 47.9% en mujeres, en el periodo de 1970 a 1999.⁴ Recientemente, se ha informado que el CP induce el 11.5% de las muertes por cáncer en México, con tasa de 6.5/100 000 habitantes.³ El tabaquismo es el agente etiológico principal del cáncer pulmonar y aumenta el riesgo de desarrollar al menos otras 14 neoplasias, entre ellas el cáncer de riñón, páncreas, cabeza y cuello, vejiga, estómago, cuerpo uterino y cérvix.⁵

La expectativa de supervivencia ha mejorado para todas las neoplasias; en 2004, en los Estados Unidos de Norteamérica se registraron 10.7 millones de supervivientes, la estimación de sobrevida a cinco años fue 66%. La mejoría en las expectativas de supervivencia permite observar la presencia de nuevas neoplasias, ubicadas en un sitio anatómico y con variedad histológica diferente, lo que se conoce como segunda neoplasia primaria (SNP); la incidencia de las SNP ha aumentado en años recientes,

el programa SEER del *National Cancer Institute* calculó, en el año 2004, que uno de cada seis pacientes con cáncer desarrollan nuevos cánceres.⁶ Recientemente, se ha observado que el riesgo relativo de las segundas neoplasias es mayor en los pacientes más jóvenes.⁷ Se han identificado tres grupos de causas etiológicas para las SNP: 1) asociadas a tratamiento; 2) sindrómicas y 3) influencia etiológica compartida.⁸

El estudio de cohortes basadas en poblaciones de supervivientes de cánceres específicos ha permitido detectar la relación de la radioterapia, quimioterapia y tabaquismo con la presencia del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria (CP-SNP).⁶ En supervivientes de linfoma de Hodgkin se estima que quienes recibieron al menos 5 Gy de radioterapia en zona pulmonar el riesgo relativo de CP-SNP es 4.3 veces mayor y se eleva hasta 49.1 veces cuando el paciente recibió quimioterapia, radioterapia y es fumador.⁸ La posible asociación entre los efectos tardíos de la radioterapia y el tabaco también han sido señalados en pacientes con linfoma no Hodgkin, testículo, mama, próstata, cabeza y cuello así como cáncer cervico-uterino.^{6,9-14} Recientemente, entre mujeres con cáncer cervico-uterino se reportó mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en aquellas con el tipo histológico epidermoide, RR 2.69; mientras que las afectadas con la variedad adenocarcinoma tuvieron RR 2.18. En el caso de los carcinomas epidermoides el cáncer pulmonar se presentó tempranamente, en los primeros cuatro años, mientras que el relacionado con adenocarcinoma cervical se presentó tardíamente, después de 20 años de seguimiento.¹⁵

El estudio de las segundas neoplasias en cáncer pulmonar se ve limitado por su letalidad elevada. Principalmente, la relación entre cáncer pulmonar y segundas neoplasias ha sido analizada en el marco de los tumores pulmonares múltiples que integra a los tumores

sincrónicos y metacrónicos los cuales guardan una incidencia entre el uno y el diez por ciento.¹⁶ Los objetivos de este estudio son determinar la frecuencia, el comportamiento clínico y la supervivencia del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria y caracterizar sus primeras neoplasias primarias asociadas.

▷ PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo y descriptivo incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar (células pequeñas y no pequeñas) confirmado, citológica o histológicamente, quienes fueron atendidos y/o tratados por nuestro grupo, entre el primero de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2007; no hubo distinción por edad o género. Se excluyeron aquellos casos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, carcinoma de primario desconocido, metástasis pulmonares y tumores pulmonares sincrónicos.

Para los fines de este trabajo se seleccionaron los casos de aquellos pacientes en los que el diagnóstico del CP fue precedido de alguna otra primera neoplasia primaria (PNP). La PNP fue definida como aquella con localización anatómica distinta a la pulmonar, confirmada histológica o citológicamente, sin relación histológica ni temporal y en ausencia de actividad sistémica. Cuando la PNP tuvo origen pulmonar se utilizaron los criterios de Martini/Melemed¹⁷ para diferenciar tumores metacrónicos y sincrónicos. Estos criterios señalan al tumor pulmonar metacrónico cuando existe un tipo histológico distinto, o bien, si la histología es similar cuando la presentación es mayor a dos años, se origina en un carcinoma in situ o cuando el segundo cáncer aparece en un lóbulo o pulmón distinto pero sin carcinoma en linfáticos comunes ni metástasis extrapulmonares al diagnóstico; por otra parte, la enfermedad sincrónica se considera cuando los tumores son físicamente diferentes y se encuentran separados, cuando la histología es distinta o cuando se presenta en un sector anatómico diferente.

Los casos fueron evaluados individualmente, a partir de los registros clínicos se obtuvieron las siguientes variables: género, edad, historia familiar de neoplasias, comorbilidad y tabaquismo. De la PNP se identificó el sitio anatómico primario, tipo histológico, etapa clínica, tratamiento y tiempo transcurrido entre su diagnóstico y el de cáncer pulmonar. Para el CP-SNP se determinó el tipo histológico, etapa clínica (clasificación TNM de la AJCC), sintomatología, sitios de metástasis al diagnóstico, tratamiento y tiempo de supervivencia global. La supervivencia global 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.

Para analizar las variables del estudio se utilizó los métodos de la estadística descriptiva (mediana, promedio, desviación estándar) y t de Student no pareada.

▷ RESULTADOS

Del primero de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2007, se atendieron y/o trataron 224 casos de cáncer pulmonar, en 16 (7.1%) se identificó una o más neoplasias previas al diagnóstico de cáncer pulmonar que incluyeron ocho mujeres y ocho hombres; la historia familiar detectó antecedentes de cáncer en seis casos (37.5%), los sitios anatómicos más frecuentes fueron mama y pulmón.

▷ PRIMERA NEOPLASIA PRIMARIA (PNP)

La mediana de edad fue 60 años (rango 33 a 71) al diagnóstico de la PNP, doce pacientes (75%) fumaban al momento del diagnóstico, dos no fumaban y otros dos pacientes eran exfumadores. Catorce casos (87.5%) tuvieron una PNP y dos (12.5%) tuvieron dos PNP previas al cáncer pulmonar; en aquellos con dos PNP previas detectamos una con cáncer de mama y melanoma corioideo, el segundo caso integró cáncer rectal y melanoma corioideo. El sitio primario, tipo histológico y etapa clínica de las PNP se muestran en la **Tabla 1**; el cáncer de mama ductal y el adenocarcinoma prostático fueron los más frecuentes, cuatro (25%) y tres casos (12.5%) respectivamente. De las 18 PNP, observamos etapa clínica I en 10 casos (55.5%), II en siete (38.8%) y III en uno (5.5%). Respecto del tratamiento de las 18 PNP, ocho (44.4%) fueron tratadas sólo mediante resección quirúrgica, 6 (33.3%) con cirugía y terapia adyuvante, tres (16.6%) con radioterapia y uno (5.5%) quimioterapia sola, este último caso fue el de un hombre con linfoma de Hodgkin tratado con el esquema AVBD. La mediana del intervalo entre la PNP y el CP-SNP fue 6.7 años, rango uno a 24. Nosotros observamos que este intervalo fue menor en los varones que en las mujeres, mediana tres vs 9.7 años, respectivamente; sin embargo, no detectamos diferencia estadística ($p = 0.723$).

▷ CÁNCER PULMONAR COMO SEGUNDA NEOPLASIA (CP-SNP)

La mediana de edad al momento del diagnóstico del CP-SNP fue 64 años, rango 38 a 80. Los doce pacientes con hábito tabáquico siguieron fumando, las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 2**. De los

Tabla 1.

Características de las primeras neoplasias primarias.

N= Pts	Porcentaje %	Intervalo (años)	Sitio anatómico del primario	Histología	Etapas clínicas	Tratamiento
4	25	3,7, 8,5, 12 y 11	Mama	Ductal	IIA: 3 pts, I: 1 pt.	MRM y QT en 2 pts. CC y Rt en 1 pt
3	18.7	3, 2 y 12	Próstata	Adeno	I: 2 pts y III: 1 pt.	Prostatectomía en 1 pt y Rt/ Hormono en 2 pts
2	12.5	6,5	Ojo	Melanoma	I: 2 pts	Eucleación en 2 pts
2	12.5	2, 16	Pulmón	Adeno SCLC	I: 2 pts	Segmentectomía en 1 pt, lobectomía en 1 pt.
1	6.2	1	Recto	Adeno	I	Hemicolectomía
1	6.2	24	Testículo	Seminoma	II	Orquiectomía y Rt
1	6.2	15	Cuello uterino	Epidermoide	IA1	Conización
1	6.2	2	Nasofaringe	Epidermoide	II	Rt
1	6.2	3	Laringe	Epidermoide	I	Cordectomía
1	6.2	5	Tiroides	Papilar	II	Cirugía + I ¹³¹
1	6.2	16	Mediastino	Linfoma Hodgkin	II	QT

Pts: pacientes; Adeno: adenocarcinoma; SCLC: carcinoma de células pequeñas; MRM: mastectomía radical modificada; QT: quimioterapia; Rt: radioterapia; CC: cirugía conservadora.

16 pacientes, cinco no tenían síntomas al momento del diagnóstico, mientras que entre los once pacientes sintomáticos seis (54.5%) refirieron dolor torácico, cinco (45.4%) tenían tos; dos (18.1%) aquejaron disnea y/o hemoptisis; vértigo, debilidad y expectoración fueron informados cada uno en un caso (9.1%). Detectamos ECOG 0, 1 y 2 en uno (6.2%), nueve (56%) y seis (37.5%) pacientes, respectivamente, al momento del diagnóstico del CP-SNP. Seis casos (37.5%) fueron detectados en etapa localmente avanzada (IIB – IIIA) y 10 (62.5%) con enfermedad avanzada (IIIB y IV). Respecto de la histología, predominó el adenocarcinoma en 10 casos (62.5%) y el cáncer de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) en tres (18.7%), epidermoide en dos (12.5%) y uno con carcinoma poco diferenciado (6.2%). De los cinco pacientes con etapa IV, tres tuvieron metástasis óseas y los otros dos al sistema nervioso central; además, observamos diseminación a glándulas suprarrenales, pulmón contralateral, hígado y ganglios supraclaviculares, cada uno en un caso. Por otra parte, de los pacientes con etapa IV cuatro tenían un sitio de metástasis, uno tuvo dos sitios y el otro tuvo tres sitios de actividad metastásica.

▷ RESPUESTA TERAPÉUTICA Y SUPERVIVENCIA DEL CP-SNP

Los 10 pacientes con CP-SNP en etapa IIIB y IV fueron tratados con una primera línea de quimioterapia; en ellos observamos dos respuestas completas y cuatro parciales,

otros dos cursaron con enfermedad estable y dos más con progresión de la enfermedad. Cinco de los 10 casos avanzados recibieron una segunda línea y solo uno tercera línea de tratamiento sistémico. Por otra parte, entre los cuatro pacientes en etapa IIIA, dos no aceptaron ningún tratamiento, uno recibió radioterapia y quimio-sensibilización, el otro fue tratado con quimioterapia sola; en ellos observamos uno con progresión y uno respuesta parcial. En los dos casos con etapa IIB, uno fue tratado mediante lobectomía seguida de quimioterapia adyuvante y en el otro se utilizó quimiorradioterapia concurrente, este último caso fue un carcinoma de células pequeñas que sobrevivió 61 meses. De los 16 pacientes, cinco fallecieron (31.2%), perdimos el seguimiento en ocho (50%) y uno seguía vivo a 48 meses. La mediana de supervivencia global fue 9.5 meses, rango 3 a 61. El tiempo de supervivencia fue mayor en las mujeres, 11 *vs.* 5 meses, sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p = 0.804$).

▷ DISCUSIÓN

Este análisis ha mostrado que la incidencia del CP-SNP es de 7%. En relación al comportamiento de las PNP, nosotros no observamos predominio de género, 75% de los pacientes fumaban al momento de su diagnóstico, con mediana de 60 años de edad. De las PNP las más frecuentes se localizaron en la mama, próstata, pulmón y en la región naso-faringo-laríngea, en etapas tempranas generalmente; de ellas, 32% se relacionaron con el tabaco. La mediana del intervalo entre la PNP y el CP-SNP fue

Tabla 2.

Características de los pacientes con cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria.

Sexo	Sitio PP	Edad al PP	Edad CP-SNP	Histología CP-SNP	Etapa AJCC*	Síntomas	Terapia	Estado	Seg. (meses)
M	Mama	51	54	Adeno/BA	IIB	Asintomática	Qx+QT	V	43
M	Mama/ojo	61/63	69	Adeno	IIIB	Asintomática	RT/QT	M	28
M	Mama	67	79	Carcinoma PD	IIIB	Astenia	QT	M	4
M	Mama	41	52	SCLC	IV	Tos, dolor*	QT	M	10
H	Próstata	58	61	Adeno	IIIA	Dolor*	QT	M	8
H	Próstata	68	80	Adeno	IIIA	Dolor*, debilidad, expectoración.	NO TX	P	
H	Próstata	71	73	SCLC	IIB	asintomático	QT/RT	P	61
M	Cérvix	38	53	Adeno	IIIB	Dolor*	QT	P	9
M	Tiroides	33	38	Adeno	IIIB	Tos, disnea	QT	P	4
M	LNH	48	64	Epiderm.	IIIB	Tos, dolor*	QT	P	5
M	Pulmón	67	69	SCLC	IV	Asintomática	QT	P	12
H	Recto/ojo	67/63	68	Epiderm.	IV	Hemoptisis	QT	P	3
H	Laringe	63	64	Adeno	IV	Vértigo	QT	M	48
H	Nasofaringe	65	67	Adeno/BA	IV	Asintomático	ITK	M	3
H	Pulmón	64	78	Adeno	IIIA	Tos, disnea, hemoptisis	QT/RT	P	7
H	Testículo	40	64	Adeno	IIIA	Tos, dolor*	NO TX	P	

PP: primer primario; CP-SNP: Cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria; AJCC: American Joint Cancer Committee; Seg: seguimiento. M: mujer; H: hombre. LNH: Linfoma no Hodgkin. Adeno: adenocarcinoma; BA: bronquioloalveolar; PD: poco diferenciado; SCLC: cáncer pulmonar de células pequeñas; Epiderm: epidermoide. Dolor*: se refiere a dolor torácico. QX: resección quirúrgica; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; ITK: inhibidor de tirosina-cinasa. V: vivo; M: defunción; P: pérdida del seguimiento; NO TX: No tratamiento.

6.7 años. También, este estudio permitió establecer que las características clínicas y pronóstico del CP-SNP son similares cuando éste es la PNP ya que la mayoría de los casos se asocian al tabaquismo, la enfermedad se detecta en etapas avanzadas, el tipo histológico más común es el adenocarcinoma y la mediana de supervivencia es de 9.5 meses. Los resultados de éste trabajo deben ser valorados en función de sus limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo de un corto número de casos incluidos en el análisis; además, nosotros no realizamos una comparación directa del comportamiento del CP-SNP y el CP-PNP. Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio son similares a los reportados por otros grupos de investigación.

En los últimos 10 años, diez reportes internacionales¹⁸⁻²⁷ han evaluado la incidencia del CP-SNP, su comportamiento y el de las PNP relacionadas. Entre esos reportes la incidencia del CP-SNP oscila entre 0.8% y 17%; sin embargo; la incidencia alcanzó hasta 47% en un estudio holandés²⁵ donde se analizaron 141 pacientes con NSCLC operable quienes fueron captados consecutivamente en un lapso de 20 años, de los 141 pacientes 66 tuvieron CP-SNP y el resto CP-PNP. Un análisis basado en población mostró incidencia del CP-SNP 1.6/100 000

habitantes, mientras que la del CP-PNP fue 52.8/100 000, con una relación 1:33.²⁰

Por otra parte, la mayoría de los informes internacionales^{20-22,24,26,27} señalaron que el CP-SNP predomina entre los varones (68.3% a 83%); sin embargo, como en el presente informe, Brock y colaboradores²³ observó una proporción de CP-SNP similar entre géneros (53% y 44%) al considerar cualquier estirpe y estadio del carcinoma pulmonar. También, en la bibliografía se informa que la mayor parte de la población con CP-SNP se compone por fumadores y exfumadores (62% a 86%), mientras que la población de no fumadores representó entre 11% y 28% de los CP-SNP.^{18,21,23,24} En relación con los sitios anatómicos de origen de las PNP, similar a nuestros resultados, los hallazgos de otros investigadores,^{18-20,22-27} han señalado a la región de cabeza y cuello (3% a 38%), endometrio (0% a 36%), tracto urinario (5% a 20%), mama (10% a 20%), estómago (2% a 19%), pulmón (0% a 16%), colon y recto (2% a 16%), próstata (2% a 14%), melanoma (2% a 10%) y las neoplasias hematológicas –linfomas y leucemias– (2.5% a 10%) como las PNP que con mayor frecuencia preceden al CP-SNP. No obstante, Haraguchi y colaboradores²¹ indicaron que el sitio anatómico de las PNP depende del género,

en su estudio de 82 varones y 24 mujeres, observó que el cáncer de estómago, colon, pulmón y cabeza y cuello predominaron en los hombres, mientras que en las mujeres predominó el cáncer de mama, colon y endometrio. Hofmann y colaboradores²⁰ también reconocieron esta diferencia entre géneros; en su análisis, los varones mostraron mayor frecuencia de PNP de la región de cabeza y cuello, 24.1%, gastrointestinal, 19.9%, próstata, 14.9% y vejiga, 13.5%, mientras que en las mujeres se observó predominio de los carcinomas ginecológicos, 36.4%, mama, 22.7% y gastrointestinales 9%. Además, como ha sido indicado por nuestros resultados, una considerable proporción de las PNP están ligadas a los efectos del tabaco; en la literatura internacional se detecta rango de 23% a 100%.^{18,21,23,25,27}

En el presente estudio, el análisis del comportamiento de las PNP fue más detallado lo que nos permitió conocer el estadio clínico de dichas neoplasias y su tratamiento; comparativamente, la literatura internacional carece de dicha información; sin embargo, los datos de dos estudios sugieren que nuestra observación es reproducible; Hofmann y colaboradores²⁰ informaron que 75% de los 163 pacientes analizados la PNP fue tratada quirúrgicamente, 9% tuvo terapia paliativa y 16% sólo en cuidado de soporte; Furak y colaboradores¹⁹ señalaron que la resección quirúrgica de la PNP se realizó en los 43 casos estudiados y que 13 de ellos (30.2%) recibieron terapia adyuvante.

En este trabajo observamos que el intervalo transcurrido entre la PNP y el CP-SNP es prolongado, con una mediana de 6.7 años y rango 1 a 24; Furak y colaboradores¹⁹ informaron en su estudio cifras similares a las observadas por nosotros: 5.6 años. Otros estudios,^{18,20,22-24,27} también han presentado intervalos prolongados (32 a 83 meses) entre la PNP y el CP-SNP. Este hallazgo puede ser fortalecido con base a la proporción de casos con intervalo menor de dos años, en éste trabajo fue 25%, igual que en otros estudios.^{22,23} No obstante, el tiempo entre la PNP y el CP-SNP puede ser dependiente del sitio anatómico de origen y de su relación con el tabaco. Brock y colaboradores²³ señalaron que la mediana del intervalo fue 53 y 60 meses en aquellos con PNP asociadas y no asociadas al tabaquismo, respectivamente; también, Quadrelli¹⁸ detectó medianas distintas en cada grupo: 46.6 y 67.7 meses, $p = 0.380$. Un estudio notó diferencias en la mediana del intervalo PNP y CP-SNP en relación al sitio anatómico de la PNP; algunas con intervalos cortos (siete a 45 meses), como en cáncer de esófago, estómago, cabeza y cuello, vejiga, riñón y próstata, o intervalos largos (53 a 136 meses) en cáncer de mama, colon y recto, hígado, laringe, páncreas y cuello uterino.²³

Los resultados de este estudio en función del comportamiento del CP-SNP son similares a los descritos en reportes nacionales de CP previamente publicados.²⁸⁻³¹ La comparación indirecta de nuestros resultados con aquellos impresos en la literatura internacional nos permite confirmar que el adenocarcinoma es la variante histológica más frecuente (37% a 67%) del CP-SNP,^{18,19,21,22,24-26} mientras que el carcinoma epidermoide es la segunda histología más frecuente (7% a 52%)^{18,21,22-26} y el carcinoma de células pequeñas representa entre 2% y 14%.^{20,21,23,24,26} Sin embargo, reiteramos que los hallazgos de nuestro estudio se fundamentan en un análisis retrospectivo, no comparativo, lo que no nos permite conocer con precisión el comportamiento y pronóstico del CP-SNP.

Los estudios con comparación directa^{18,20,21} entre CP-SNP y CP-PNP, muestran que los pacientes con CP-SNP tienen mayor incidencia de estadio I, aunque otros autores informan mayor proporción de etapas IV.^{23,24} En aquellos con CP-SNP, se ha observado mayor edad que en CP-PNP (64.7 *vs* 60.8 años),¹⁸ mayor frecuencia de nódulo pulmonar solitario (50% *vs* 28.9%)¹⁸ y menor frecuencia de pacientes sintomáticos (25.5% *vs* 43.9%).^{18,21} Hofmann²⁰ informó que la mayoría de los casos de CP-SNP fueron NSCLC (86.9% *vs* 69.2%) y en menor proporción SCLC (14% *vs* 21%), Haraguchi y colaboradores²¹ observaron que la mayoría de las mujeres afectadas por CP-SNP no tenía historia de tabaquismo (70.6% *vs* 11%), la frecuencia de PNP relacionadas al tabaco era mayor en hombres (40% *vs* 20%), el cáncer epidermoide era más frecuente entre los varones comparado con las mujeres en quienes predominó el adenocarcinoma. Por otro lado, se ha informado que no hay diferencia en la proporción de pacientes con resecciones completas, involucro de ganglios mediastinales, morbilidad operatoria, frecuencia de recurrencia^{18,25}. Hofmann²⁰ ha mostrado cifras similares en la distribución de pacientes sujetos a resección quirúrgica, terapia paliativa y cuidados de soporte.

En relación con la supervivencia, una serie pequeña con 34 pacientes, señaló que la supervivencia a cinco años fue similar entre CP-SNP y CP-PNP (65.3% *vs* 58.3%).¹⁸ Hofmann²⁰ informó que las estimaciones a uno, tres y cinco años fueron 47.5%, 22%, 12.7%, mediana 11.4 meses en comparación con CP-PNP 40.2%, 14.3% y 8%, respectivamente; mediana 9.2 meses, sin alcanzar significancia estadística. Duchateau y colaboradores²² observaron mejores expectativas de supervivencia en pacientes con múltiples primarios o CP-SNP en comparación con aquellos con CP-PNP. Aparentemente, la supervivencia estimada a partir de la primera neoplasia es

mayor en aquellos con CP-SNP (81 vs 65 meses) cuando se trata de casos operables, donde se observa mejoría en la proporción de supervivientes a cinco años y el intervalo libre de enfermedad a cinco años.²⁵ Algunos autores han informado que no hay diferencias en las expectativas de supervivencia por estadios.^{26,27} Algunos factores con capacidad para pronosticar la supervivencia han sido identificados, entre ellos: la afectación de los ganglios mediastinales,¹⁹ el estadio clínico,^{20,23,25} resección quirúrgica completa,^{20,23} primer cáncer primario relacionado a tabaco,²⁷ tamaño tumoral y género femenino.²⁵

Las discrepancias observadas y reportadas en los estudios comparativos pueden ser explicadas en función de los diseños establecidos en cada uno; por una parte, cinco de los reportes se realizaron en pacientes con cáncer pulmonar que fueron tratados quirúrgicamente;^{18,19,21,25-27} además, tres de éstos estudios reportaron sus hallazgos a partir de pacientes con NSCLC,^{18,22,25} la mayoría de los reportes se fundamentaron en el análisis de casos detectados en una sola institución, excepto Hofmann.²⁰ Finalmente, cinco estudios incluyeron pacientes con cáncer pulmonar sincrónico.^{19,21,23,26}

Las observaciones de nuestro estudio encuentran utilidad en la práctica cotidiana. Primero: los médicos oncólogos debemos alentar y estimular el abandono del tabaquismo, tanto en sujetos sanos y con mayor énfasis cuando un paciente ya ha sido diagnosticado con una primera neoplasia posiblemente relacionada a los efectos carcinogénicos del tabaco. Actualmente, el tabaquismo se relaciona con el desarrollo de 14 distintos cánceres y con 30% de las muertes por esta enfermedad así como con el 87% de las muertes por cáncer pulmonar. Los hombres fumadores tienen 23 veces y las mujeres 17 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer. El tabaco contiene más de 60 agentes carcinógenos.^{5,32} Liu y colaboradores²⁴ detectaron que el tabaquismo es el único factor de riesgo importante para el desarrollo de múltiples neoplasias. Segundo: la vigilancia y escrutinio estrecho debe ser considerado en estos pacientes quienes tienen un perfil de riesgo elevado para el desarrollo de CP-SNP. Hasta ahora, la mejoría en la detección temprana de las primeras neoplasias y en la terapia oncológica ha logrado prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer y, como una consecuencia, aumenta la posibilidad de desarrollar segundas neoplasias. Al momento, hay escasa evidencia sobre los beneficios del escrutinio para cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo,³³ sin embargo, en otras neoplasias con probabilidad elevada de desarrollar un segundo cáncer primario, como cáncer de mama, colorrectal y/o de la región de la cabeza y cuello, se ha aceptado

realizar procedimientos de escrutinio sistematizados que, inicialmente, parecen generar resultados prometedores.³⁴

▷ CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar-SNP se presenta en 7% de los casos, se relaciona con diversas neoplasias primarias y con el tabaquismo. El comportamiento y el pronóstico del CP-SNP es similar cuando éste es el primer cáncer primario. El abandono del tabaquismo debe ser alentado entre los pacientes oncológicos. Es necesario crear lineamientos de seguimiento y escrutinio para cáncer pulmonar en pacientes con alto riesgo.

REFERENCIAS

1. International Agency for Cancer Research, Globocan 2002. <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>
2. 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>
3. Ruíz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-90.
4. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. *Ann Oncol* 2004;15:1712-1718.
5. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008;25:2097-2116.
6. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2008;27:1-289.
7. Levi F, Boffetta P, La Vecchia C. High constant incidence rates of second primary neoplasms. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:385-388.
8. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:15-25.
9. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Platz CE, Hankey BF, Fraumeni JF. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 1996;56:1564-1570.
10. Levi F, Randimbison L, Te VC, Erler G, La Vecchia C. Second primary tumors after prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86:1567-1570.
11. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-1365.
12. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Second primary cancers in laryngeal cancer patients. *Eur J Cancer* 2003;39:265-267.
13. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1335-1345.
14. Obedian E, Fischer DB, Hafiy BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2406-2412.
15. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, Gilbert ES, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:967-973.
16. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jiliahawi AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:527-533.
17. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:606-612.
18. Quadrelli S, Lyons G, Colt H, Chimondeguy D, Silva C. Lung cancer as a second primary malignancy: increasing prevalence and its influence on survival. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1033-1038.
19. Furák J, Trójan I, Szóke T, Wolfard A, Nagy E, Németh I, et al. Lung cancer as a second primary malignant tumor: prognostic values after surgical resection. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:50-53.
20. Hofmann HS, Neef H, Schmidt P. Primary lung cancer and extrapulmonary malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:653-658.

21. Haraguchi S, Hioki M, Koizumi K, Hisayoshi T, Hirata T, Akiyama H, et al. Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender. *Respiration* 2007;74:192-195.
22. Duchateau CSJ, Stokkel MPM. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:1152-8.
23. Brock MV, Alberg AJ, Hooker CM, Kammer AL, Xu L, Roig CM, et al. Risk of subsequent primary neoplasms developing in lung cancer patients with prior malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1119-1125.
24. Liu YY, Chen YM, Yen SH, et al. Multiple primary-malignancies involving lung cancer clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer* 2002;35:189-194.
25. Koope MJ, Zoetmulder FA, van Zandwijk N, et al. The prognostic significance malignancy in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:47-53.
26. Utsumi T, Fujii Y, Takeda SI, Minami M, Yoon HE, Okumura M, et al. Clinical study on lung cancer as a second primary cancer. *Surg Today* 1998;28:487-491.
27. Massard G, Ducrocq X, Beaufigeau M, Elia S, Kessler R, Hervé J, et al. Lung cancer following previous extrapulmonary malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:524-528.
28. Serrano A, Gerson R. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Gac Med Mex* 2009;145:127-135.
29. Serrano A, Gerson R. Características clínicas, respuesta terapéutica y supervivencia en relación con la edad en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC). *GAMO* 2009;8:43-53.
30. Ramírez E, Cicero R, Zúñiga G, Novelo V, Navarro P, Casanova JM. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México: estudio de dos décadas. *Salud Pública de México* 1995;37:155-161.
31. Medina F, Salazar M, García-Sancho MC, Franco F. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997 – 2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
32. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis* 2008;29:1467-1474.
33. Field JK, Duffy SW. Lung cancer screening: the way forward. *Br J Cancer* 2008; 99:557-562.
34. Vogel VG. Identifying and screening patients at risk of second cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2027-2032.

Valor del VPH como indicador de pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

HPV value as prognostic indicator in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Gallegos-Hernández José Francisco,¹ Flores-de la Torre Celia,² Hernández-Hernández Dulce María³

▷ RESUMEN

Introducción: El virus del papiloma humano tipo 16 (VPH-16) ha sido identificado como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CCYC). La presencia del virus se ha asociado a mejor supervivencia y control loco-regional. El objetivo del presente estudio es conocer si VPH tiene valor pronóstico en pacientes con CCYC.

Métodos: Evaluación retrospectiva de pacientes con CCYC, se analizó sobrevida, localización tumoral, estadio estado general (ECOG), tipo de tratamiento y presencia de VPH. Análisis descriptivo para sobrevida con Kaplan-Meier y regresión de Cox, con intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyeron 179 pacientes 119 (66.5%) hombres; promedio de edad 64 años. Se localizaron en cavidad oral 34% y 33% en laringe. Factores asociados con sobrevida: ECOG (RR = 11.3; 2.6 a 48), estadio clínico (RR = 7.8; 1.7 a 34), edad mayor a 70 años (RR = 3.5, 1.4 a 8.5) y tratamiento no quirúrgico (RR = 2.3; 1.4 a 3.8). La mediana de sobrevida para pacientes con VPH16, fue 22 meses *vs.* 28 meses en los que tuvieron otros tipos virales. La infección por VPH no se asoció al pronóstico en ésta serie.

Palabras clave: Cáncer de cabeza y cuello, virus del papiloma humano (VPH), factores pronóstico, México.

▷ ABSTRACT

Background: The human papilloma virus type 16 (HPV-16) has been identified as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), the virus has been acknowledged as a prognostic factor. The goal of this paper is to know whether HPV is of prognosis value in patients with SCCHN.

Methods: Retrospective evaluation of patients with SCCHN; we analyzed survival, tumor location, stage, general condition (ECOG), kind of treatment and HPV association identified by PCR in tumor tissue. Descriptive analysis for survival with Kaplan-Meier and Cox regression, with 95% confidence interval.

Results: 179 patients were included, 119 (66.5%) men; 64 year-old average age. 34% located in the oral cavity and 33% in the larynx. Factors associated with survival: ECOG (RR = 11.3; 2.6-48), clinical stage (RR = 7.8; 1.7-34), age over 70 years old (RR = 3.5, 1.4-8.5) and non-surgical treatment (RR = 2.3; 1.4-3.8). The overlife media for patients with HPV16 was 22 months *vs.* 28 months in those with other kinds of virals. HPV infection was not associated to the prognosis in this series.

Key words: Head cancer, neck cancer, human papillomavirus (HPV), prognostic factors, Mexico.

1Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello.

2Departamento de Oncología Médica.

3Departamento de Epidemiología.

Hospital de Oncología del CMN SXXI. IMSS. México, D. F.

Correspondencia: Dr. José Francisco Gallegos Hernández. Ave. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Teléfonos: (55)5627 6900, extensión 22778 y 04455 1068 6006. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide (CE) es la neoplasia maligna más frecuente originada en mucosas de cabeza y cuello; tradicionalmente se le ha asociado al consumo de alcohol y tabaco, así como a la presencia de placa dentobacteriana.^{1,2}

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es reconocida ya como un factor de riesgo para CE; se estima que entre 30% y 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECYC) tienen infección por VPH principalmente de tipo 16 (muy alto riesgo) y 18 (alto riesgo);³ es una infección sexualmente transmisible y existe evidencia clínica con nivel 1, que ha demostrado que el número de parejas sexuales y el contacto oro-genital son factores de riesgo para contraer la infección.³⁻⁵

En el área de cabeza y cuello, el sitio que con mayor frecuencia presenta infección por VPH es la orofaringe, seguida por la cavidad oral y la laringe; en pacientes menores de 40 años de edad que no consumen alcohol ni tabaco, el VPH es el causante del CE.

Un hecho interesante y controvertido es que en pacientes con CECYC, la asociación de infección de VPH implica mejor pronóstico comparado con pacientes sin ésta infección; la presencia de VPH-16 implica mayor tasa de respuesta a radioterapia, mejor control loco-regional y mayor supervivencia sin embargo éste hallazgo es debatible y otros autores han atribuido el buen pronóstico de los pacientes infectados por el virus, efectivamente a una mayor radiosensibilidad de la neoplasia pero en asociación con los demás factores pronóstico conocidos en cáncer de CyC, principalmente el estado ganglionar.^{6,7}

Aún nos se sabe si la presencia de VPH en pacientes con CECYC implique algún cambio en la terapia habitual; ha sido propuesto que la determinación de VPH en estos pacientes debe de hacerse en forma rutinaria con el objeto de identificar subgrupos de pacientes con mejor pronóstico en los que se pueda cambiar la terapéutica habitual con objeto de disminuir morbilidad innecesaria; asimismo se debate sobre la teórica utilidad de la vacunación a la población abierta en contra de el VPH.⁸

El objeto del presente estudio es saber si la presencia de VPH es un indicador de pronóstico en pacientes con CECYC.

▷ MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de CECYC originado en mucosas y tratados en un período de cuatro años comprendido entre el siete de enero de 2003 y el 26 de enero de 2007.

Tabla 1.

Frecuencia de casos de tumores de cabeza y cuello, de acuerdo con el sitio afectado.

Sitio afectado	Frecuencia n= 179 (%)
Lengua	41 (22.9)
Laringe	59 (32.9)
Piso de la Boca / paladar	20 (11.2)
Labio	14 (7.8)
Orofaringe / amígdala	15 (8.4)
Encía	18 (10.1)
Trígono retromolar / Carrillos	12 (6.7)

Fueron incluidos todos los subsitios del área de cabeza y cuello (CyC), se excluyeron todos los pacientes previamente tratados, los pacientes con carcinoma epidermoide originado en labio fueron incluidos cuando el origen de la neoplasia era la porción mucosa (intra-oral) o del *sulcus*; fueron excluidos todos los carcinomas originados en la porción dérmica labial y por fuera de la cavidad oral.

El tamaño de muestra fue calculado teniendo en cuenta los valores aceptados de nivel de confianza (95%) y poder de la prueba (80%). Para estimar una probabilidad de encontrar 30% de mortalidad en etapas tempranas en relación a la mortalidad esperada en etapas tardías, se estimó un tamaño de muestra de 123 pacientes. La muestra fue estimada en el paquete estadístico EPIINFO 2000 v. 1.1.

Las variables dependientes estudiadas fueron el tiempo de supervivencia, la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global; las variables independientes fueron la etapa, el estado general del paciente (ECOG), la localización del tumor, la histología y la presencia del virus del papiloma humano.

Determinación del Virus del Papiloma Humano y extracción del ADN. Las muestras se obtuvieron de biopsias y células exfoliadas de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de vías aerodigestivas superiores (VADS). En todos, la muestra fue tomada antes de todo tratamiento y del tumor primario.

Se tomaron 500 ml de las muestras de células exfoliadas colocadas en medio de transporte (DIGENE). Se agregaron 50 ml de proteinasa K (20 mg/mL) y se incubaron a 55° C por dos horas. Las biopsias fueron seccionadas y se les agregó 100 ml de proteinasa K, se incubaron a 55° C por ocho horas. Se extrajo el DNA por el método de *Salting Out* (Miller, Dykes y Polesky, 1988),⁹ se agregó NaCl 5M a cada una de las muestras, se precipitó el ADN con etanol 100% y finalmente se hicieron varios lavados con etanol a 70%.

Tabla 2.

Características de 179 pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello

	Lengua n= 14 (%)	Laringe n= 59 (%)	Piso boca / Paladar n= 20	Labio n= 14	Orofaringe / amígdala n= 15	Encía n=18	Carrillos / TR* n= 12	p
Edad								
<50	29.3	3.4	10	7.1	0	0	16.7	.001
50 - 69	26.8	66.1	45	35.7	53.3	50	50	
>70	43.9	30.5	45	57.1	46.7	50	33.3	
Género								
Masculino	46.3	79.7	85	57.1	80	61.1	41.7	.002
Femenino	53.7	20.3	15	42.9	20	38.9	58.3	
Tabaquismo								
	56.1	91.4	80	57.1	80	66.7	66.7	.003
Alcoholismo								
	73.2	83.1	85	85.7	73.3	70.6	58.3	0.4
Tiempo al DX	6.1 ± 8.1	8.7 ± 11	4.9 ± 4.9	17.6±27.5	3.4 ± 2.5	3.7 ± 3.2	6.2 ± 8.4	0.06**
Tiempo de seguimiento	21.7 ± 14.8	20 ± 12.8	10.3 ± 9.9	19.9±13.4	23 ± 14.7	19.7 ± 14.7	20.9 ± 15.9	0.06
Volumen Tumoral	3.3 ± 1.4	2.7 ± 2	4.3 ± 3	3 ± 1	4.4 ± 2.7	3.8 ± 2.3	5.2 ± 3.8	0.03

*Trígono Retromolar

**Los valores de p fueron estimados con el estadístico de Kruskal-Wallis, nivel de significancia del 95%

Amplificación y secuenciación. Para corroborar la integridad del DNA obtenido, se utilizan primers que amplifican un fragmento del gen b-globina. La presencia del virus se determina por medio de la amplificación por PCR con los primers consenso MY09/MY11 y GP5+/GP6+, que amplifican una región del gen L1 de varios tipos diferentes de HPV (de Roda Husman y colaboradores, 1995; Bauer, y colaboradores 1992).¹⁰ 5ml de cada uno de los productos de PCR se corren en gel de agarosa a 2%, para comprobar los resultados. El producto de PCR de las muestras que dieron positivas a las pruebas anteriores se limpian con el *QIAquick PCR Purification kit* (QUIAGEN) y se secuencian directamente para determinar el tipo de VPH.

Análisis de datos. La captura de la información se realizó en una base de datos con el paquete SPSS, en una computadora personal. Para la estadística descriptiva se empleó análisis univariado, obteniendo frecuencias, medias, desviación estándar y medianas. Para comparación de medias se utilizó la prueba de *t* para muestras independientes y para variables cualitativas, estadística no paramétrica con *Ji cuadrada* o Prueba exacta de Fisher, calculando los respectivos intervalos de confianza a 95%. Se realizó análisis descriptivo para sobrevida con Kaplan-Meier y Regresión de Cox para obtener riesgos ajustados.

▷ RESULTADOS

Se incluyeron 179 pacientes con CECyC con media de edad de 64.5 ± 12.7 años, sin diferencia entre hombres y mujeres ($p = 0.3$). La relación entre ambos géneros fue de 2:1 a favor de hombres (119:60). La distribución por sitios de origen del tumor se muestran en la **Tablas 1 y 2**, en 105 pacientes (58.6%) el tumor se originó en la cavidad oral, seguido por la laringe en 59 (32.9%). El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue de 7.7 meses, con mediana de tres. El tiempo medio de seguimiento fue de 19 meses, con intervalo de uno a 48 meses. Fue más frecuente en hombres ($p = 0.002$) y menores de 50 años de edad ($p \leq 0.001$), y en fumadores en forma estadísticamente significativa ($p = 0.003$).

Factores pronóstico. No se evidenció diferencia en la sobrevida global en relación al género, tabaquismo, alcoholismo, antecedentes familiares de cáncer, edad, presencia y tipo de ADN del VPH; el único factor que mostró significancia estadística fue la pérdida de peso ($p < 0.001$) al compararse entre el que se tenía antes del inicio de síntomas con el del momento del diagnóstico (**Tabla 3 y Figura 1**). Los principales factores pronóstico de sobrevida identificados fueron el ECOG (2 vs. 0, RR = 9.1; 2.4-34.7 / 3 vs. 0, RR = 11.3; 2.6 - 48) y el estadio clínica (IV B vs. 0 RR = 7.8; 1.7 -34 / IV A vs. 0 RR = 5.6; 1.5

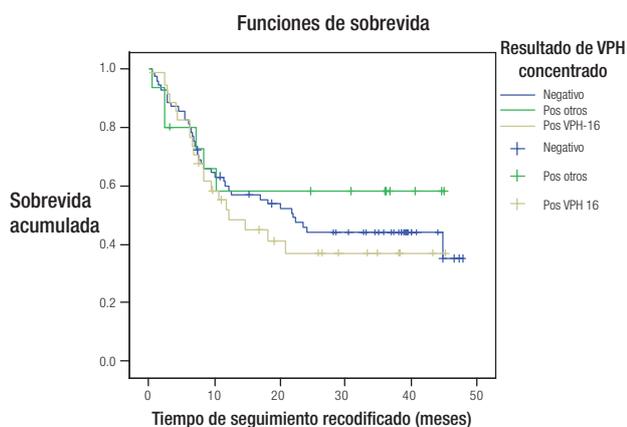
Tabla 3.
Tiempo de sobrevida y factores socio-demográficos.

Variable	n	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida	Intervalo de confianza	p
Género						
Masculino	119	54	54.6	28	25-32	0.812
Femenino	60	29	28	28	23-33	
Tabaquismo						
Positivo	132	59	55.3	29	25-32	0.3
Negativo	46	24	47.8	26	20-32	
Ant. De cáncer familiar						
Positivo	66	30	54.6	30	25-34	0.4
Negativo	112	53	52.7	27	23-31	
Pérdida de peso						
Presente	130	66	48.5	26	22-29	0.0009
Ausente	48	16	66.7	34	29-38	
Edad						
<50	20	8	60	32	24-41	0.15
51-60	44	22	50	27	22-33	
61-70	53	20	62.3	32	27-37	
>70	62	33	46.8	23	18-28	
Alcoholismo						
Positivo	138	62	55	29	26-32	0.33
Negativo	40	21	47.5	25	19-31	
VPH						
Positivo 16	34	20	41.18	22	16-29	0.5
Positivo a otros	15	6	60	28	18-39	
Negativo	68	38	44.12	22	21-31	

*Trígono Retromolar

**Los valores de p fueron estimados con el estadístico de Kruskal-Wallis, nivel de significancia del 95%

Figura 1.
Análisis de sobrevida de acuerdo a la infección de VPH.



- 20.5), valores representados en la **Tabla 4**. Al analizar la supervivencia en pacientes con infección de VPH comparados con los que el ADN del virus no fue identificado no encontramos diferencia estadísticamente significativa, concluyendo que el ECOG, y la etapa son los dos factores pronóstico con mayor peso e independencia en la presente serie (**Figuras 2 y 3**). El intervalo libre de enfermedad se relacionó en forma inversamente proporcional con la etapa clínica en el momento del diagnóstico (**Tabla 5**). Ocho pacientes tuvieron segundos tumores primarios principalmente de origen broncogénico (5%), asociados a la presencia de infección por VPH.

▷ DISCUSIÓN

El CECyC se diagnostica en el 10% de todas las neoplasia malignas reportadas en el mundo.² En Estados

Tabla 4.

Factores pronóstico ajustados con el análisis de regresión de COX, en pacientes con tumores de cabeza y cuello.

Variable	n	Defunciones	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de confianza (IC)
ECOG				
0	16		1	-----
1	102		1.7	0.5-6.1
2	47		9.1	2.4-34.7
3	14		11.3	2.6-48
Sitio				
Lengua	41	18	1	-----
Laringe	59	20	0.54	0.22-1.3
Piso de boca/ paladar	20	16	1.8	0.86-4
Labio	14	5	1.5	0.5-4.4
Orofaringe/ amígdala	15	4	0.4	0.16-1.1
Encía	18	10	0.67	0.27-1.6
Trígono RM/ carrillos	12	6	0.5	0.14-1.7
Edad				
<50	20	9	1	-----
50-69	97	34	1.5	0.6-3.7
>70	62	31	3.5	1.4-8.5
Tipo de tratamiento				
Cirugía	130	47	1	-----
No tratamiento oncologico	12	12	4.9	1.9-12.6
Otros	37	24	0.8	0.4-1.6
Etapa clínica				
I	15	4	1	-----
II	35	13	1.5	0.3-6
III	49	16	1.6	0.4-6
IV A	69	51	5.6	1.5-20.5
IV B	11	10	7.8	1.7-34

Valor de los factores pronóstico analizados en la evolución de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello; el ECOG y la etapa fueron los que mayor impacto tuvieron en el pronóstico.

Unidos, la incidencia es alrededor de 4% a 5%, y representa 2% de todas las muertes por cáncer.² Aproximadamente 72 000 nuevos casos se notifican en hombres y 29 000 casos en mujeres por año, con relación hombre:mujer de 2.5:1. La edad media de presentación es de 60 años; la incidencia se incrementa con la edad.

La OMS ha reportado recientemente un incremento importante en el número de pacientes que son diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, originado principalmente en la lengua; el género masculino mayor de 55 años que consume alcohol y tabaco es el grupo más afectado; sin embargo la frecuencia de ésta neoplasia en

Figura 2.

Análisis de sobrevida de acuerdo a ECOG.

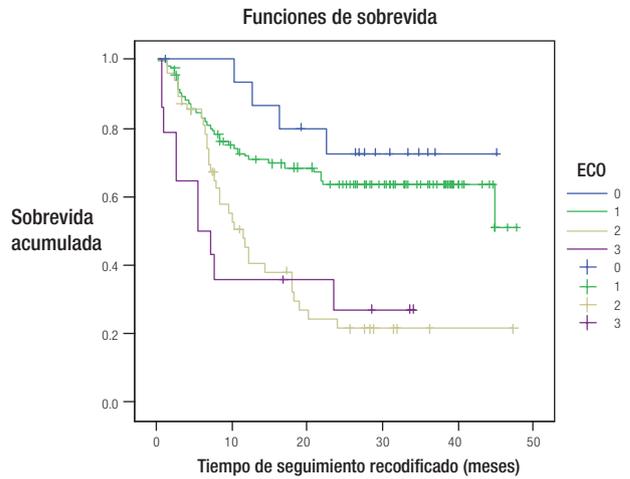
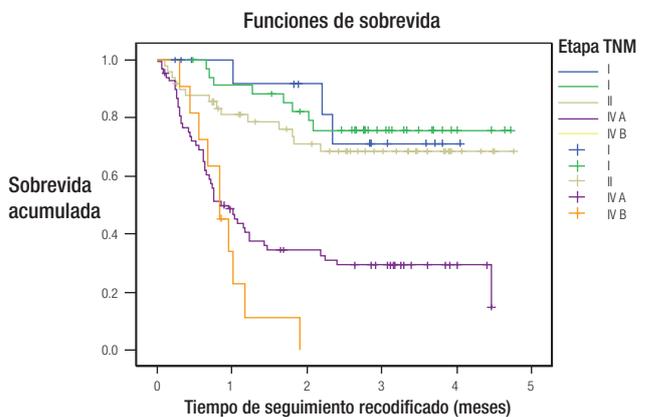


Figura 3.

Análisis de sobrevida de acuerdo con estadio clínico.



mujeres menores de 45 años que no fuman ni beben etanol se ha incrementado en forma exponencial, se estima que esta neoplasia ocupa actualmente el sexto lugar mundial entre todos los tumores.^{11,12}

En México, representa 5% de todas las neoplasias y la cavidad oral es el sitio más frecuentemente afectado.¹³ El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Dirección General de Epidemiología, de la Secretaría de Salud de México, informó 2619 nuevos casos de cáncer originado en mucosas de cabeza y cuello en el año 2002 y 1844 personas que murieron a causa de ello.¹⁴

La mayor parte de los pacientes en nuestro medio se presentan con enfermedad local o loco-regionalmente avanzada en el momento del diagnóstico (34% y 46%

Tabla 5.

Sobrevida libre de enfermedad.

Etapas clínicas	n	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida	Intervalo de confianza
I	15	4	73.3	32.72	26.5-38.94
II	35	13	62.9	35.34	29.7-41
III	49	16	66.45	34.2	28.8-39.6
IV A	68	51	25	17.6	13.5-21.7
IV B	11	10	9.1	9	6.2-11.9

La sobrevida tiene una relación inversamente proporcional con el estadio en los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

respectivamente) y 10% tienen enfermedad sistémica, lo que explica la alta tasa de letalidad.^{13,14}

Si bien no podemos considerar aún un problema de salud al cáncer de cabeza y cuello en nuestro país, el incremento en el consumo de alcohol y tabaco así como la asociación a la infección por VPH hace preveer que en el próximo lustro el número de casos se incremente,¹⁴ afectando principalmente a menores de 40 años y con una relación cada vez con mayor tendencia a la igualdad entre hombres y mujeres; en la presente serie si bien la neoplasia fue más frecuente en hombres vemos ya que la relación ha disminuído en relación a lo clásicamente informado, y la edad ha disminuído de 60 años o más, a menos de 50.

Factores de riesgo. Diversos mecanismos han sido implicados en la génesis de los tumores originados en el epitelio de CyC, el tabaquismo y la ingesta de alcohol son los dos más conocidos y directamente asociados.¹

Otros factores relacionados con la génesis del CE-CyC son alteraciones genéticas e infección por virus, de éstos al menos dos tipos diferentes están estrechamente implicados en la promoción neoplásica; el virus Epstein-Barr y el virus del papiloma humano.¹⁵⁻¹⁷ La infección por VPH ha sido reportada como un co-factor de riesgo con valor independiente, esto es, incrementa la posibilidad de adquirir una neoplasia de la mucosa independientemente de los hábitos conocidos; recientemente se le ha asociado aunque en forma controvertida a mejor pronóstico, en nuestro país ha sido informada la prevalencia del VPH asociada a cáncer de CYC pero no como factor pronóstico.¹⁷

El estadio y sobre todo el estado ganglionar son los factores pronóstico más importantes, aunque en el área cérvico-facial en particular, el subsitio de origen del tumor tiene también un valor independiente en la evolución del paciente, la frecuencia con la que se identifica el VPH varía también de acuerdo al subsitio y parece ser

que varía según la geografía o región; por ejemplo: la frecuencia de VPH en cáncer de esófago en China,¹⁸ es mucho mayor que en la reportada en las series europeas y americanas.¹⁹⁻²¹

El motivo por el cual el pronóstico de los pacientes con VPH es mejor que el de los que no lo tienen no es claro, se ha sugerido que la inmunidad a los antígenos virales y la ausencia de campo de cancerización (en pacientes no fumadores), confieren una mejor respuesta apoptótica. La falta de un *campo de cancerización* el cual es condicionado por el uso crónico de alcohol-tabaco podría justificar el hecho de que la tasa de segundos primarios en el área cervico-facial fuese menor y por lo tanto la mortalidad disminuyese en éste grupo de pacientes aunque esta tesis no está aún dilucidada.

Hasta este momento, el factor pronóstico de mayor peso es la etapa clínica, relacionándose en forma inversamente proporcional a la sobrevida global, es decir, en los pacientes con etapas tempranas (I-II) la sobrevida a cinco años es mayor a 80%, mientras en etapas tardías (III-IV) es menor a 40%, independientemente de la asociación de tratamientos recibidos.

En el presente estudio fueron analizados 179 pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello con el propósito de identificar los factores pronóstico de control loco-regional y sobrevida.

En nuestra serie se encontró que el ECOG fue un factor pronóstico determinante con significancia estadística. La pérdida de peso (asociada al estado general del paciente) tiene impacto en la supervivencia, estos hallazgos pueden estar relacionados con factores socio-demográficos de nuestra población (nivel económico y estado nutricional). Aunque no encontramos diferencia significativa en el pronóstico en pacientes VPH+, probablemente por el número de efectivos, un hallazgo interesante fue que aquellos que fueron VPH+ y recibieron radioterapia como parte del tratamiento tuvieron mejor control local y supervivencia aunque no en forma estadísticamente significativa, probablemente el incluir un mayor número de pacientes podría darle validez a este hallazgo.

REFERENCIAS

- Gallegos-Hernández JF El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj* 2006;74(4):287-293.
- Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
- Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM, Flores-Díaz R, et al. Frequency and types of human papilloma-virus in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 2006;Supl:160.
- Sikoara AG, Morris LGT, Shurgis EM. A population-based analysis of the association of oral/pahryngeal carcinomas with HPV-related anogenital cancers in men. S-361. *Proceedings of the 7th International Conference on Head and Neck Cancer*. San Francisco, Ca. 2008.

5. Yohodom R, Bedrin L, Vered M, et al. Squamous cell carcinoma of oral tongue in young adults: a clinical and pathological analysis of risking etiologic entity. S363. Proceedings of the 7th International Conference on Head and Neck Cancer. San Francisco, Ca. 2008.
6. Hafkamp HC, Haesevoets A, Voogd AC, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656-2664.
7. Shiboski CH, Da Costa MM, Palefsky JM, Jordan RCK. Lack of association between HPV infection and oral tongue carcinoma in young and older patients. S362. Proceedings of the 7th International Conference on Head and Neck Cancer. San Francisco, Ca. 2008.
8. Lawrence J. HPV-linked oral cancer: another argument for universal HPV vaccination of boys and girls. *AIDS Read* 2008;18:345-346.
9. Mineta H, Ogino T, Amano HM. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18: 4765-4768.
10. Chen B, Yin H, Dhurandhar N. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal squamous cell carcinomas by the polymerase chain reaction using general consensus primers. *Hum Pathol* 1994;25:920-923.
11. Wamakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45:309-16-17.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C y cols. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
13. México. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio del registro histopatológico de neoplasias en México: morbilidad y mortalidad 1996:130.
14. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. InforCompendio de Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 1993-1997. Disponible en <http://www.degepi.salud.gob.mx>.
15. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001;3:1-10.
16. Jarret WFH. Environmental carcinogens and papillomaviruses in the pathogenesis of cancer. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1987;231:1-11.
17. Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM, Flores-Días R, Arias-Ceballos H, Minauro-Muñoz GG, Hernández-Sanjuan M, y cols. Human papilloma-virus in head and neck cancer patients. 1st Meeting. International Academy of Oral Oncology. Amsterdam, the Netherlands. Mayo.2007. Abst.P138.Oral Oncol Head & Neck Oncol & Pathol 2007;Suppl:173.
18. Chang F, Syrjänen S, Shen Q, Ji H, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) DNA in esophageal precancer lesions and squamous cell carcinomas from China. *Int J Cancer* 1990;45:21-25.
19. Smit HL, Tjong-A-Hung SP, Ter Shegget J, Nooter K, Kok T. Absence of human papillomavirus DNA from esophageal carcinoma as determined by multiple broad spectrum polymerase chain reactions. *J Med Virol* 1995;46:213-215.
20. Brandsma JL, Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:621-625.
21. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, et al. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997;79:595-604.

Enfermedades pre malignas de vulva y vagina

Premalignant lesions of the vulva and vagina

Martínez-Madrigal Migdania,¹ Camacho-Beiza Isidro Roberto,² Muñoz-González David Eduardo,³ Villagrán-Muñoz Víctor Manuel,⁴ Herrera-Villalobos Javier Eduardo,⁵ Garduño-Alanís Adriana.⁶

▷ RESUMEN

El diagnóstico de las lesiones pre malignas de vulva y vagina puede ser variable. La lesión pre maligna, tiene importancia por la evolución hacia alteraciones celulares e histológicas que se transforman en neoplasias malignas, incluyendo el carcinoma. Su diagnóstico temprano depende de la interpretación de las lesiones inflamatorias crónicas y los sitios donde ocurran los cambios relacionados, entre la atrófica y la hipertrófica. La histología más frecuente es el carcinoma epidermoide bien diferenciado y constituye 75% de todas las lesiones epiteliales. El tumor primario de la vagina es raro, es frecuente que sea extensión de cáncer de cérvix. En la vagina se pueden presentar lesiones intraepitelial vaginales, para ambas lesiones existen tratamientos establecidos de acuerdo con la localización de la lesión, el tamaño y las características de las anomalías.

Palabras clave: Pre malignas, vulva y vagina, carcinoma epidermoide, México.

▷ ABSTRACT

The diagnosis of premalignant lesions of the vulva and vagina is very broad and frequency can vary. Premalignant injury is clinically important for the evolution to cellular and histological changes that become malignant, as variety is the most common carcinoma. Its early diagnosis depends on the interpretation of chronic inflammatory lesions and sites related changes occur between the atrophic and hypertrophic stage. Among the malignant lesions is the most common vulvar squamous cell carcinoma is well differentiated and 75% of all epithelial lesions. The primary of the vagina is rare, most often it is secondary to cervical cancer extending into the vagina, but at the vagina may occur vaginal intraepithelial lesions and successful treatment for both lesions established in accordance with the localization of the lesion, the size and characteristics of the anomalies.

Key words: Premalignant, vulva and vagina, squamous cell carcinoma, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

En las lesiones vulvares existe retraso en el diagnóstico por la sintomatología inexistente, su baja incidencia y que no cuenta con una prueba de escrutinio.¹

Factores de riesgo portador del virus de inmunodeficiencia adquirida (RR: 11.34), tabaquismo (RR: 2.83), más de dos parejas sexuales (RR: 2.87), inicio de vida sexual activa antes de 19 años (RR: 2.43) estado socioeconómico bajo (RR: 1.77), lesión intraepitelial

1Médico Adscrito.

2Director General.

3Médico Adscrito. Instituto Nacional de Cancerología. México, D. F.

4Subdirector Médico.

5Jefe de la Unidad de Enseñanza, Investigación y Capacitación.

6Investigador adscrita a la Unidad de Enseñanza.

Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini", Instituto de Salud, Estado de México.

Correspondencia: Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Tollocán S/N, Col. Universidad C.P:50130, Toluca, Estado de México. Teléfono celular: 04455-3200-5767.

Correo electrónico: migdaniammadrigal@yahoo.com.mx

vulvar previa (RR: 23.6), áreas rurales (RR: 2.17), pobreza (RR: 1.89), menopausia antes de 45 años (RR: 1.84), higiene deficiente (RR: 1.76), alteraciones endocrinas (RR: 1.94) y déficit en la alimentación (RR: 1.78).²

Relación entre el virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial vulvar. El VPH está presente en 72 a 80 %. De alto riesgo 80%. El tipo 16 en 66%. La posibilidad de que progrese a cáncer a pesar del tratamiento es de 3% a 5%.

Virus del papiloma humano en relación con cáncer de vulva. Entre, 14% y 60%, muestra el virus 16, lo que aumenta el riesgo hasta 4.5 veces a desarrollar carcinoma basaloide y verrucoso. El tipo 18 incrementa hasta dos veces el riesgo de sufrir carcinoma vulvar (*in situ* o invasor).⁸ Más común en mujeres jóvenes fumadora.^{2,3}

Virus del papiloma humano relacionado con neoplasia intraepitelial vaginal fluctúa entre 9% y 37% en pacientes con citología anormal. La incidencia con citología anormal en pacientes seropositivas es de 4.67%, en seronegativas representa un RR de 4.6 para desarrollar carcinoma *in situ* y un RR de 5.8 para invasor.

Portadoras de trasplante renal se incrementa 100 veces.

Tratamiento de reemplazo hormonal y cáncer de vulva. Representa un RR 1.2 para desarrollar cáncer *in situ* y un RR de 1.2 para cáncer invasor, no existe contraindicación para el uso de tratamiento de reemplazo hormonal.

Tabaquismo. Aumenta el riesgo de padecer carcinoma a 6.4.

Virus herpes 2. Aumento del riesgo de 1.9- 1.5 para la aparición de carcinoma.

Biología molecular. La mutación del gen p53 está presente en 22% a 78% y su sobreexpresión en 53% a 69%. Otros factores como la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, hasta en 92% de los casos de cáncer y en 6% de neoplasia intraepitelial vulvar.²⁻⁵

Definición. La enfermedad pre maligna son lesiones que promueven factores físicos, químicos o biológicos, que afectan al epitelio vulvar y que se pueden malignizarse en ausencia de tratamiento.⁶

Antecedentes. En 1912 Bowen las describió y en 1965, Raymond Kauffman las agrupó. En 1976, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva las clasificó como: Carcinoma *in situ* y atipia vulvar. En 1986 se adoptó el sistema de tres grados, tomado del sistema de neoplasia intraepitelial cervical.

Las lesiones vulvares se ajustan a la siguiente clasificación:

- A. Papulosis de Bowenoides
- B. Enfermedad de PAGET de la vulva

- C. Liquen escleroso
- D. Neoplasia Intraepitelial Vulvar
- E. Cicatrices por agentes químicos y biológicos

A continuación se definen estas entidades, sus características y su tratamiento.

A. Papulomatosis de bowenoides: Etiología VPH 16. Son lesiones múltiples, pápulas de color rojo-marrón o violáceo. Su histología reúne criterios de carcinoma *in situ* con atipia de Bowen y su involución es espontánea. Para su tratamiento se puede emplear: crioterapia, electro-fulguración, rasurado quirúrgico y empleo de fluorouracilo tópico, con seguimiento posterior.^{6,7}

B. Enfermedad de Paget de la vulva. Representa 1% del total. Sus síntomas predominantes son irritación y prurito local; la lesión es multifocal y existen tres tipos:

1. Enfermedad de Paget cutánea vulvar primaria
2. Manifestación de un adenocarcinoma primario adyacente
3. Enfermedad de Paget urotelial

A su vez, el tipo 1 se subdivide en:

- 1a. Enfermedad intraepitelial vulvar primaria, la cual se considera como un adenocarcinoma *in situ*.
- 1b. Se acompaña de invasión hasta en 12%.
- 1c. Como manifestación de adenocarcinoma primario de vulva (10% a 20%).

En relación con la enfermedad de Paget, se puede mencionar:

- Es una enfermedad invasora en 15% a 25% de los casos.
- Con presencia de adenocarcinoma oculto en 20% e invasor sobre o cerca de la superficie en 4% a 17 %, y no continuo en 20% a 30% de los pacientes.
- Después del tratamiento, hasta 33% de los casos presentarán recurrencia.

Patogenia. Una teoría sostiene que las células de Paget son un defecto en el desarrollo de la maduración a células apocrinas, debido a la migración celular desde una neoplasia adyacente o secundaria hasta una lesión metastásica.

Cuadro clínico. Irritación y prurito en 95% de los casos. **Diagnóstico diferencial.** Con melanoma, carcinoma neuroendocrino, micosis fungoide, psoriasis, leucoplaquia y papulosis. **Biopsia.** Tipo punch o incisional pequeña, de preferencia tomada en el borde de la lesión, con inclusión de tejido sano. **Tratamiento quirúrgico.** Consiste en la resección de la lesión con márgenes libres de 2 a 3 cm. **Tratamiento no quirúrgico.** Es necesario valorar el empleo de radioterapia en pacientes con contraindicación quirúrgica. **Recurrencia.** Se presenta a nivel local, con resección amplia; la recurrencia aparece hasta en 43% y en pacientes tratados con vulvectomía la

cifra es de 31%. **Seguimiento.** La finalidad es excluir la posibilidad de recurrencia o progresión del cáncer, si hay una lesión sospechosa se debe obtener biopsia.⁸⁻¹⁰

C. Liquen escleroso

- **Definición:** Es una enfermedad crónica de la piel.
- **Epidemiología:** Se desconocen su real incidencia y prevalencia, ya que existen pocos datos al respecto.
- **Etiología:** Estados hipoestrogénicos, traumatismo, irritación por radioterapia o quemadura solar.
- **Cuadro clínico:** Pápulas, abrasión, adelgazamiento de la piel (signo del papel de cigarro), erosión, hemorragia y edema. Su evolución a la malignidad es de 4% a 6%.
- **Diagnóstico:** Por medio de histología.
- **Tratamiento:** No es una lesión curable pero puede controlarse y prevenir la transformación maligna.
- **Tratamiento médico:** Corticoesteroides tópicos por 6 a 12 meses.
- **Tratamiento quirúrgico:** Su evolución a carcinoma es de 4% a 6%; sin tratamiento, puede llegar hasta un 60%.¹¹⁻¹³

D. Neoplasia intraepitelial vulvar.

- **Virus de la inmunodeficiencia adquirida relacionada con neoplasia intraepitelial vulvar:** En pacientes seronegativas, su incidencia es de 1.31%, en seropositiva 4.67%.
- **Virus del papiloma humano 6, 11, 16 y 18 relacionado con neoplasia intraepitelial vulvar:** En 75% de las lesiones, se identifica VPH 6 y 11.
- **Neoplasia intraepitelial vulvar I:** se asocia con VPH 6 en un 15% y con VPH 11 en un 12%.
- **Neoplasia intraepitelial vulvares II y III:** Son positivas a los virus VPH 16 y 18 (55%), así como 6 y 11 (9.5%).
- **Factores que aumentan el riesgo de progresión de neoplasia intraepitelial vulvar a carcinoma:** Inmunosupresión, neoplasia del tracto genital previa, tratamiento previo con radioterapia, lesión próxima al margen anal y a la unión escamo-columnar.¹⁴⁻¹⁶
- **Neoplasia intraepitelial vulvar clásico o indiferenciada.** Se presenta en mujeres jóvenes, las lesiones son pigmentadas, multifocales, con baja progresión a carcinoma.
- **Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada:** Factores etiológicos con hiperplasia epitelial; en mujeres mayores, las lesiones son blancas, unifocales, unicéntricas, con alta progresión a cáncer.¹⁷ En la **Tabla 1** se analizan las clasificaciones de las lesiones pre-malignas. Presenta lesión multifactorial 49% de los casos y 32% lesión multicéntrica.^{18,19}

Tabla 1.

Clasificación de las lesiones pre-malignas, vulva y vagina.

Nomenclatura anterior ISSVD1986	Nueva nomenclatura ISSVD 2004	Similar a Bethesda 2005
NIV 1	No precursor del cáncer	Lesión intraepitelial de bajo grado
NIV 2/3 (Clásico)	NIV usual NIV verrucoso NIV basaloide NIV mixto	Lesión intraepitelial vulvar de alto grado
NIV 3 Diferenciado/NIV SIMPLE	NIV diferenciado	

- **Enfermedad multicéntrica:** Puede afectar al cérvix y a la vulva; se vincula con neoplasia intraepitelial anal y VPH en 96% a 100%.²⁰

Hiperplasia de células escamosas: Fue descrita en 1986 por la Sociedad internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva. Este término reemplaza el de distrofia vulvar. No se considera como precursor directo de carcinoma.

Neoplasia intravaginal tipo inclasificable: es una variante rara.²¹

Neoplasia intraepitelial: se caracteriza por maduración celular, hiper cromasia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas anormales.

Neoplasia intraepitelial tipo 1: Se localiza en las capas más profundas de la epidermis y en las papilas epidérmicas. En 2004, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva la excluyó de la clasificación.

Neoplasia intraepitelial diferenciado: Es poco común. Sin un patrón clínico único, no existen hallazgos patognomónicos.

Neoplasia intraepitelial tipo usual: Asintomático y como lesión multifocal.

Neoplasia intraepitelial tipo diferenciado: Existe el riesgo de desarrollo de entre 2% a 5% de los casos y hasta un 95% de malignidad.²²⁻²⁴

Tratamiento médico de la enfermedad preinvasora: Técnica con fotodinámica, 5-fluorouracilo, interferón alfa y imiquimod.

Tratamiento quirúrgico: Se constituye como la principal opción. El objetivo es la evaluación histológica y la completa eliminación de la lesión precancerosa. Las opciones, sin una clara diferencia significativa, son: vulvectomía de piel (*skinning*), resección local amplia, resección con LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*). De la vaporización con láser, sólo de 3% a 5% progresan a enfermedad; la recurrencia es de 41.7% en lesiones multifocales y hasta 20% en lesiones unifocales.²⁵⁻²⁷

Escisión con láser: El efecto térmico es ideal para el tejido. Los resultados son similares a la escisión con bisturí.²⁵

Objetivos de tratamiento con láser: Aliviar los síntomas, erradicar el VPH, generar daño mínimo y restaurar el epitelio.²⁶

Vaporización láser: La profundidad deberá ser de 2 mm en áreas lampiñas y de 4 mm en áreas pilosas. Es excelente para el control de la profundidad y de elección para lesiones multicéntricas (con compromiso de vagina y/o cuello y/o vulva). Resulta muy útil en lesiones extensas, perianales, clitorídeas, uretrales. La conducta terapéutica en embarazadas es expectante.²⁵⁻²⁸

Recurrencia y progresión: Se consideran como factores de riesgo al antecedente de neoplasia intraepitelial vaginal, una lesión unifocal, extensa, radioterapia previa e inmunosupresión. Presentan progresión 9% de los casos a 12 y hasta 96 meses.²⁹

Progresión Neoplasia vulvar intraepitelial: el grado I puede progresar hasta 6.6%; el grado II progresa hasta 7.7% y del grado III, hasta 7.8%.^{29,30}

▷ NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (VAIN)

Epidemiología: Su frecuencia es de 0.2/100,000 mujeres. Es 100 veces menor que la situación análoga del cérvix.

Factores de riesgo: antecedente de histerectomía total por Ca Cu *in situ*.

Cuadro clínico: Suelen cursar asintomáticas. Se identifica como un resultado anormal de la citología vaginal (tinción de Papanicolaou) 74%; como hallazgo, 26% al examen ginecológico.³¹⁻³³

Historia del tratamiento: La elección del mismo, resulta controversial; depende de la uni o multifocalidad, su localización, el antecedente de radioterapia y los tratamientos previos. Aho y colaboradores, informaron sobre la progresión a cáncer invasor en 9% y persistencia en 13%, con regresión espontánea en 78%. Rome y colaboradores informaron 8% de progresión a cáncer invasor y 88% de regresión; 13% de invasión oculta. La respuesta completa se informó en 69% de las tratadas con colpectomía; 69% en las tratadas con láser; 25% en las tratadas con electrocoagulación y 46% en las tratadas con 5-fluorouracilo. Dodge y colaboradores informaron recurrencia en 33% y progresión a cáncer en 2%. Comparando los resultados de la colpectomía, el láser y 5-fluorouracilo, se obtuvieron recurrencias en 0.38% y 59% de los casos, seguidos por al menos durante siete meses. Informaron entre 10% a 42% y progresión a cáncer en 3% a 12%. Prado y colaboradores, en una revisión de 10 años en el Instituto Nacional del Cáncer, informaron sobre 21 casos de neoplasia intraepitelial de

vagina. De ellas, 85% tenían el antecedente de carcinoma preinvasor o invasor de cérvix. Las pacientes tratadas con colpectomía, parcial o total, tuvieron una supervivencia de 100% y 14% de recidivas; es evidente la alteración funcional vaginal por el acortamiento de ésta.³⁴⁻³⁶

Tratamiento con láser: El objetivo es prevenir el desarrollo de cáncer.^{37,38}

Principios del tratamiento con láser: El epitelio debe estar estrogenizado y la enfermedad se delimita con yodo. La mayoría de las lesiones se encuentran en el tercio superior de vagina y se debe considerar la profundidad, lo que incluye: remover la enfermedad hasta la lámina propia subyacente (0.5 mm a 1.0 mm), excluirse la presencia de malignidad en la línea de sutura, por la posibilidad de enfermedad oculta. Las lesiones en las líneas de sutura, requieren excisión con vaporización con láser. Las lesiones en los pliegues laterales son malas candidatas para este procedimiento, debido a la dificultad técnica que representa. La candidata ideal es la lesión sobre una superficie vaginal lisa. La desventaja de no proveer tejido para diagnóstico histológico prolonga la incertidumbre de sub-diagnosticar lesiones microvasos. Hay experiencia en la bibliografía con 19 casos tratados con láser, con 86% de respuestas completas (14 pacientes) y 17% de recidivas con otras series tratadas con láser o con colpectomía. Sin embargo, es notable que no hubiera complicaciones y se haya mantenido una función vaginal normal.

Instrumentación y técnica con láser: El láser está sujeto al microscopio con sistema de lentes y con magnificación total de 2 a 2.5. El diámetro del láser es de 2 mm, con onda continua de 20 a 25 watts. El modo pulso repetitivo alterna de apagado y encendido. El tiempo de anestesia depende del tamaño del área.

Cuidados postoperatorios después de láser por neoplasia intraepitelial: Se aplica en la vagina una crema con estrógenos, tres veces a la semana, hasta que se de el proceso de cicatrización.

Resultados esperados en el tratamiento por neoplasia intraepitelial 2 o 3: Con 75% a 85% de curación. Se requerirán de más de tres tratamientos en 5% a 10% de los casos.^{11,34-38}

REFERENCIAS

1. Judson, P; Habermann, Baxter N, Durham S, Virmig. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(5):1018-22.
2. Hillemanns P, Wang X. Integration of HPV – 16 and HPV- 18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecology Oncology* 2006; 100:276-282.
3. Tate J, Mutter G, Boynton K, Crum C. Monoclonal origin of vulvar intraepithelial neoplasia and some vulvar hiperplasias. *Maturitas* 2004;48 333-346

4. Weiderpass E, Ye W, Trichopoulos Dimitrios, et al. **Alcoholism and Risk for Cancer of the Cervix Uteri, Vagina, and Vulva.** *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2001; 10:899-901.
5. Hussain S, Madeleine M, Johnson L, Du Q, et al. Cervical and Vulvar Cancer Risk in Relation to Joint Effects of Cigarette Smoking and Genetic Variation. *Austrian New Zealand Journal Obstetrics and Gynaecology* 2002; 42:75-80.
6. Scurry J, Wilkinson E. Review of Terminology of Precursors of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *J Lower Genital Tract Disease* 2006; 3:161-169.
7. Preti M, Ekeowa-Anderson C A Harwood, CM Perrett, A et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and periungual Bowen's disease concordant for mucosal (HPV-34) and epidermodysplasia verruciformis (HPV-21) human papillomavirus types. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 4:845-861.
8. Parker L, Parker J, Bodurka-Bevers D, Deavers M, et al. Paget's Disease of the Vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecologic Oncology* 2000; 77:183-189.
9. Kirwan JM, Herod J. Premalignant vulvar disorders. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2002; 12:90-96.
10. Acheson N, Todd RW. Pre- malignant vulvar disorders. *American Journal Obstetrics Gynecology* 2002; 187(2):281-284.
11. Val I, Almeida G. An Overview of Lichen Sclerosus. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(4):808-817.
12. Avi S, Halevy S. Lichen planus and lichen planus-like eruptions. Pathogenesis and associated diseases. *Int J Dermatology* 1992; 31:379-383.
13. Green K, Brackmann K, Sanders S, Loewenstein P, Freely J, Eisinger M, Switlyk S. Mucosal vulvar lichen Planus. *Jeady* 2005; 19:301-307.
14. Vanamathu S, Ferenczy A, Coutlée F, et al. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Journal of Gynecology Oncology* 2003; 89:251-258.
15. Insinga R, Liaw K, Johnson L, Madeleine M. A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types Among Cervical, Vaginal and Vulvar Pre-cancers and Cancers. *Obstetrics and Gynecology Clinical North American* 2007; 34:783-802.
16. Buckley C, Butler E, Fox H. Vulvar intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the vulva. *American Physician* 2002; 7:1269-74.
17. Preti M; Seters M, Sideri M; Beurden, M. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4):845-61
18. FIGO Staging classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers 2000. pp 6-24.
19. Leighton F Langley A. A clinicopathological of vulvar dermatoses. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20(2):379-395.
20. Wang Z, Tropè C, Suo Z, Tren G et al. The clinicopathological and prognostic impact of sigma expression on vulvar squamous cell carcinomas. *Community Oncology* 2004; 1(2):109-115.
21. Acheson N, Todd RW. Pre- malignant vulvar disorders. *Current Obstetrics Gynecology* 2005; 15:108-112.
22. Kirwan, JM., Herod J. Pre-malignant cervical and vulvar disorders. *Current Obstetrics Gynecology* 2002; 12:90-96.
23. Skapa P, Zamecnik, J, Hamsikova E, Salakova, M. Human Papillomavirus (HPV) Profiles of Vulvar Lesions: Possible Implications for the Classification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Precursors and for the Efficacy of Prophylactic HPV Vaccination. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1834-1843
24. Prado S. Garrido J, Yazigi R. Neoplasias de vagina: diez años de experiencia en el Instituto Nacional del Cáncer. *Revista Chilena Obstetricia Ginecológica* 2001; 66(6):526-531.
25. McFadden K, Cruickshank M. New developments in the management of VIN. *Reviews Gynecology Practice* 2005; 5:102-108.
26. De Hullu JA, van Der Avoort I, Oonk M, Der Zee. Management of vulvar cancer. *Europ J Surgical Oncol* 2006; 32:825-31.
27. Gershenson Gynecologic cancer. Controversies in management in Vulvar Carcinoma. 1thED. 2004 Masson: pp 21.22
28. Peter Hillemanns, Xiuli Wang, Stefanie Staehle, Wolfgang Michels, Christian Dannecker. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): Co2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecology Oncology* 2006;100:271-275.
29. Dodge JA, Eltabbakh Gh, Mount SL. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecology Oncology* 2006; 22(4):1874-1899.
30. Kimmie N, Andrew XZ. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer. *Critical Review in Oncology/ Hematology* 2008; 10:10-16.
31. Pinto A, Schlecht N, Pintos J, Kaiano J. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2004; 92: 856-865.
32. Steel JH. Risk of Sexual Dysfunction in a Randomly Selected Nonclinical Sample of the Swedish Population. *Obstetric Gynecology Clinical Nacional American* 2007; 34:783-802.
33. Taner M, Taskiran M. Onan, A. et al. Genital human papillomavirus infection in the male sexual partners of women with isolated vulvar lesions. *International Journal Gynecology Cancer* 2006; 16:791-794.
34. Todd RW, Luesley, David MA. Medical Management of intraepithelial neoplasia. *J Low Tract Disease* 2005; 9:206-212.
35. Baldwin P, Latimer J. Management of Vulvar and Cancer. *Current Obstet Gynecol* 2005; 15:108-112.
36. Rouzier R, Haddad B, Atallah D, Dubois P. Paniel BJ. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4):845-861.
37. Massad L, Silverberg M, Springer G, Minkoff H, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence on genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1241-1248.
38. Ferenczy K. Andreas M. Kaufmann, Achim Schneider. New paradigms of cancer prevent. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2006;1:3.

Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; revisión de la bibliografía

Chemotherapy in epithelial ovarian cancer; literature review

Pimentel-Renteria Alberto Alfonso,¹ Cervantes-Sánchez María Guadalupe²

▷ RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario es un problema de salud mundial que afecta específicamente a países desarrollados. En EUA, ocupa la novena causa más común de cáncer en mujeres y la segunda neoplasia ginecológica más común, después del cáncer de endometrio. En México, con base en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003, ocupa la quinta causa más común de cáncer en mujeres y la octava de muerte por cáncer. El 75% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas y, a pesar de que hasta 80% de estas pacientes responderán a un esquema inicial de quimioterapia (QT), la gran mayoría recaerán tras una media de 15 meses. A pesar del avance en las últimas décadas sobre el entendimiento de los factores de riesgo genéticos, de la patogénesis molecular, de los avances en la QT y del advenimiento de las nuevas terapias blanco la supervivencia a largo plazo sigue siendo pobre. El presente estudio busca brindar a los clínicos la evidencia actual disponible en la bibliografía mundial sobre el papel de la QT en el marco adyuvante, la QT para las etapas clínicas avanzadas, la QT en el manejo de la enfermedad recurrente, la QT Intraperitoneal, la QT de mantenimiento y el papel actual del bevacizumab.

Palabras clave: cáncer epitelial de ovario, bevacizumab, quimioterapia, México.

▷ ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer is a worldwide health problem affecting developed countries specifically. In the U.S., took the ninth most common cause of cancer in women and is the second most common gynecologic malignancy after endometrial cancer. In Mexico, according to the histopathology of malignancies record of 2003 took the fifth most common cancer in women and eighth most common cause of cancer death. 75% of cases are diagnosed in advanced stages and although up to 80% of these patients respond to initial Chemotherapy (CT) outline the vast majority of them will relapse after a mean of 15 months. Despite progress in recent decades on understanding the genetic risk factors, molecular pathogenesis, advances in CT and the advent of new therapies targeting the long-term survival remains poor. This study aims to provide clinicians with current evidence available in the world literature on the role of CT in the adjuvant context, CT for advanced clinical stage, CT in the management of recurrent disease, CT intraperitoneal, CT maintenance and the current role of Bevacizumab.

Key words: epithelial ovarian cancer, Chemotherapy, Mexico.

1Médico residente de 3er. año del Servicio de Oncología Médica
2Jefe del Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México D. F.

Correspondencia: Dr. Alberto Alfonso Pimentel Renteria. Calle: Amores #1403 Interior 312 Colonia Del Valle. Delegación Benito Juárez C.P. 03100 Mexico D.F. Teléfono: 55 3801 9831.
Correo electrónico: porfiria_2891@hotmail.com

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario representa la novena causa más común de cáncer en mujeres en Estados Unidos y el segundo cáncer ginecológico más común después del cáncer de endometrio. En 2009 se informó sobre 21 550 nuevos casos, lo que representó 3% de todos los tumores malignos en mujeres.

En cuanto a la mortalidad, representa la quinta causa más común de muerte por cáncer, con 14 600 muertes en 2009; esto representó 5% del total de las muertes por cáncer en mujeres.¹ En México, el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003 señaló 2907 nuevos casos, lo que representó 4.04% de todos los tumores malignos en la mujer; y se informó sobre 1403 muertes; cifra que representó 4.5% del total de las muertes por cáncer en mujeres.

Aunque la incidencia varía entre un estudio y otro, aproximadamente 25% de los casos se presentarán con enfermedad temprana (Etapa Clínica I-II), mientras que el 75% restante, se presentarán en etapas avanzadas (Etapa Clínica III-IV).

La tasa de supervivencia global (SG) a cinco años dependerá de la Etapa clínica (EC). La proporción es de 50% a 90% para la EC I y entre 30% a 80% para la EC II. En EC avanzadas, el pronóstico es más sombrío con una SG a cinco años de 20% a 30% para la EC III y de < 10% para la EC IV. El manejo inicial estándar consiste de una etapificación quirúrgica inicial mas cirugía citorreductora (*rutina de ovario*), seguido habitualmente de seis ciclos de quimioterapia (QT). Diversas series retrospectivas han demostrado que la cirugía citorreductora que deja un residual \leq a 1 cm, se asocia con mejor pronóstico para SG. Un meta-análisis publicado por Bristow y colaboradores, que incluyó 53 estudios y 6885 pacientes en EC III-IV, mostró la importancia de realizar una citorreducción óptima, ya que por cada incremento de 10% de citorreducción se lograba un incremento de 5.5% en la SG media.² Sin embargo, como se mencionó previamente, aproximadamente 75% de los pacientes, se presentarán con enfermedad avanzada y a pesar de que más de 80% se beneficiaran del uso de QT, la gran mayoría de ellos recaerán en un lapso de 15 meses.

▷ QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE ETAPAS TEMPRANAS (EC I-II)

Aunque la SG a largo plazo es buena comparada con la obtenida en pacientes con enfermedad avanzada, aproximadamente 10% a 50% de las pacientes con enfermedad en etapas tempranas (EC I-II), experimentarán recaída o

morirán como resultado de su enfermedad. Por esta razón se han realizado grandes esfuerzos tratando de desarrollar terapias adyuvantes que mejoren el pronóstico y la supervivencia en este grupo de pacientes. La quimioterapia adyuvante consiste en la administración sistémica de agentes quimioterapéuticos en pacientes sin evidencia clínica, radiológica ni serológica de enfermedad residual posterior a la resección quirúrgica. La decisión de administrar una terapia adyuvante dependerá del riesgo de recaída de cada paciente y esto se verá reflejado por diversos factores pronósticos descritos. Para pacientes en etapas tempranas los principales factores pronósticos son: Etapa clínica (IA-IB *vs.* IC *vs.* II), Rotura de la cápsula ovárica, Grado de diferenciación, Tipo histológico (Papilar/Endometriode *vs.* Mucinoso *vs.* Células claras), Edad del paciente al diagnóstico y Citología pélvica (positiva *vs.* negativa).³ Con base en esto, se han descrito dos grandes grupos de riesgo: Las pacientes con bajo riesgo de recaída: EC IA bien diferenciado (G1) en los cuales la SG a cinco años supera 95% por lo que la adyuvancia no está indicada. Por otro lado las pacientes de alto riesgo: EC IA o IB y pobre grado de diferenciación (G3) o histología desfavorable (Células claras), EC IC independientemente del grado de diferenciación y todas las EC II muestran un peor pronóstico y por tanto en estas pacientes estará indicada la terapia adyuvante. En relación a las EC IA o IB Moderadamente diferenciado (G2) el uso de QT adyuvante es aun controversial. A continuación se mencionan los estudios de QT adyuvante de mayor relevancia y que han demostrado impacto en el pronóstico de los pacientes. El estudio ICON1 evaluó el papel de la QT adyuvante en pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas. Incluyó a 477 pacientes que se asignaron al azar a recibir QT adyuvante basada en platino por seis ciclos ($n = 241$) *vs.* sólo observación ($n = 236$). Recibió carboplatino el 87%, como monodroga, a un AUC de cinco; 11% recibió el esquema CAP y 1% recibió cisplatino como monodroga, a 70 mg/m². Con un seguimiento de 51 meses, se demostró su beneficio en SLR (SLR a cinco años: 73% *vs.* 62%, $p = 0.01$) y SG (SG a cinco años 79% *vs.* 70%, $p = 0.03$) a favor de la QT adyuvante.⁴ Sin embargo, en la reunión anual de la sociedad internacional de cáncer ginecológico en el 2006 se presentaron los resultados a largo plazo de SG y con un seguimiento de nueve años, se demostró que el beneficio en SG no alcanzaba significancia estadística (71% *vs.* 64%, $p = 0.1$).⁵ Un segundo estudio paralelo al ICON1, el ACTION, con un diseño muy similar incluyó a 448 pacientes que se aleatorizaron a recibir QT adyuvante, basada en platino ($n = 224$) *vs.* sólo observación ($n = 224$). Se demostró el beneficio en SLR cinco años: 76% *vs.* 68%, $p = 0.0153$ a

favor del brazo de adyuvancia; sin embargo, a diferencia del ICON1 no tuvo impacto en SG a cinco años: 85% vs. 78%, $p = 0.1037$. En el sub-análisis de acuerdo con el tipo de cirugía realizada (óptima vs. sub-óptima) se demostró beneficio en SG sólo en aquellos pacientes sometidos a cirugía sub-óptima (SG HR 1.75 [95% IC 1.04–2.95] $p = 0.03$).⁶ Un análisis combinado de estos dos estudios (ICON1/ACTION) con un total de 925 pacientes, demostró beneficio en SLR a cinco años: 76% vs. 65% ($p = 0.001$) y SG a cinco años: 82% vs. 74% ($p = 0.008$) a favor del uso de QT adyuvante.⁷ Finalmente, dos meta-análisis y dos revisiones sistemáticas,^{8–10} confirman el papel benéfico de la QT adyuvante al mejorar tanto la SLR como la SG aunque el beneficio parece limitarse sólo a aquellas pacientes sometidas a estadificación quirúrgica sub-óptima, quedando menos claro el beneficio en pacientes con cirugía óptima. De esta forma se establece el uso de QT adyuvante por seis ciclos como un estándar en aquellas pacientes con EC I-II y factores de mal pronóstico (ej. Grado 3, Histología de células claras, entre otros). Existe un estudio que comparó el administrar 3 vs. 6 ciclos de QT basada en platino en el marco adyuvante; el GOG-157 que incluyó a 457 pacientes en EC I y II y que se aleatorizaron a recibir 3 vs. 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel. Este estudio demuestra que no existe ninguna diferencia en SLR (Tasa de recurrencia a cinco años: 25.4% (tres ciclos) vs. 20.1% (seis ciclos) HR 0.761, 95% IC [0.51–1.13], $p = 0.18$; y SG a cinco años: 81% (CPx3) vs. 83% (CPx6) HR 1.02, 95% IC [0.662–1.57], $p = 0.94$, entre dar 3 vs. 6 ciclos. Por otra parte hubo mayor neutropenia G4, neuropatía G3–4 y anemia \geq G2 en el brazo de seis ciclos.¹¹ Con base en los estudios anteriores, se concluye lo siguiente, en relación al uso de QT adyuvante:

- EC IA/B, Grado 1: Solamente observación
- EC IA/B, Grado 2: Controversial; observación o QT con carboplatino más taxano por tres a seis ciclos
- EC IA/B, Grado 3: QT con carboplatino más taxano por tres a seis ciclos
- EC IC cualquier grado: QT con carboplatino más taxano por tres a seis ciclos
- EC II cualquier grado: QT con carboplatino más taxano por seis ciclos
- Histología células claras: QT con carboplatino más taxano por seis ciclos
- Existe un claro beneficio con el uso de QT adyuvante en cuanto a mejoría de la SLR; sin embargo, es menos claro el beneficio en SG y éste parece limitarse sólo a pacientes con estadificación quirúrgica incompleta

- No existen diferencias en términos de SLR y SG entre administrar tres vs. seis ciclos de QT con carboplatino más paclitaxel (GOG-157)

▷ QT EN ENFERMEDAD AVANZADA (EC III-IV)

El cáncer de ovario fue uno de los primeros tumores sólidos malignos en ser tratados con quimioterapia y los agentes alquilantes como monoterapia (ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo) fueron el pilar de tratamiento para esta enfermedad hasta mediados de los años setentas. A partir de entonces el cisplatino se convirtió en el principal agente para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada. Cinco meta-análisis publicados en la década de los noventa que incluyeron 45 ensayos clínicos aleatorizados y cerca de 10 000 pacientes, ayudaron a establecer el importante papel del cisplatino en esta enfermedad. La terapia de combinación basada en platino ha demostrado ser más efectiva que los agentes alquilantes solos o las combinaciones sin platino. El beneficio se ve reflejado al mostrar mejoría no sólo en las tasas de respuesta (parcial y completa) sino además en la SLP y SG. De tal manera que cuando los agentes alquilantes como monoterapia o combinaciones sin platino eran utilizados en el manejo del cáncer de ovario avanzado, las tasas de respuesta observadas eran en rangos de 40% a 50% (10% a 20% de respuestas patológicas completas), con una supervivencia global media de 12 a 15 meses. En contraste, aquellas pacientes tratadas con combinaciones basadas en platino las tasas de respuesta son en rangos del 60% a 80%, siendo las respuestas completas más comúnmente vistas en pacientes con adecuada terapia quirúrgica. Inicialmente el grupo de estudio del GICOG sugirió que el uso de cisplatino como monodroga era tan efectivo como las combinaciones basadas en Platino aunque con menor toxicidad, sin embargo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados demostró la superioridad del uso de la combinación.¹² Por muchos años, la terapia de combinación basada en cisplatino más ciclofosfamida fue considerada como el estándar de cuidado en pacientes con cáncer de ovario avanzado; sin embargo, a mediados de la década de los noventa, dos estudios pivote demostraron el importante papel de paclitaxel y de esta forma, estudios posteriores demostraron que la combinación de cisplatino más paclitaxel era superior a la combinación de cisplatino más ciclofosfamida en tasas de respuesta, SLP y SG. El primero de estos estudios fue el publicado por McGuire y colaboradores (GOG-111), que incluyó a 386 pacientes; 65% eran EC III con residual > 1 cm y el 35% restante eran EC IV. Se aleatorizaron a recibir seis ciclos de cisplatino más ciclofosfamida

($n = 202$) vs. cisplatino más paclitaxel ($n = 184$). Las tasas de respuesta fueron de 60% vs. 73% ($p = < 0.001$); la SLP media de 13 vs. 18 meses ($p = < 0.001$) y la SG media de 24 vs. 38 meses ($p = < 0.001$), todo a favor de cisplatino más paclitaxel.¹³ Sólo 78% de los pacientes en el brazo de cisplatino más ciclofosfamida completó los seis ciclos de tratamiento en comparación con 87% en el brazo de cisplatino más paclitaxel; además el brazo de ciclofosfamida ameritó mayor retraso en los ciclos de tratamiento debido a toxicidad (neutropenia, neurotoxicidad y alopecia). Un segundo estudio, llevado a cabo por el Intergrupo Europeo-Canadiense (OV-10), confirmó los resultados anteriores. Tuvo el mismo diseño que el GOG-111, pero con un mayor número de pacientes, 680 con EC IIB a IV e incluyó pacientes con cirugía óptima y sub-óptima; se asignaron aleatoriamente a recibir cisplatino más ciclofosfamida ($n = 338$) vs. cisplatino más paclitaxel ($n = 342$). Se demostró un mayor beneficio en tasas de respuesta a favor de la combinación con paclitaxel (44.7% vs. 58.6% $p = 0.01$). A pesar de que 48% de los pacientes del brazo de ciclofosfamida se cruzaron para recibir paclitaxel, se demostró beneficio en SLP (11.5 vs. 15.5 meses $p = 0.0005$) y SG (25.8 vs. 35.6 meses $p = 0.0016$) a favor del brazo de paclitaxel.¹⁴ Hubo mayor incidencia de neuropatía sensitiva y motora, alopecia, mialgias y reacciones de hipersensibilidad en el brazo de paclitaxel mientras que el vómito fue mayor en el brazo de ciclofosfamida. De esta forma la combinación de cisplatino más paclitaxel se establece como el manejo estándar en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

▷ CISPLATINO VS. CARBOPLATINO

Carboplatino es un análogo de platino que en forma global muestra mejor perfil de toxicidad que cisplatino. Es menos emetogénico y aunque también requiere ajuste de dosis de acuerdo a la tasa de filtración glomerular, se considera menos nefrotóxico que cisplatino y no requiere de hidratación intravenosa pre y pos-tratamiento. El perfil de toxicidad hematológica es diferente entre ambos agentes; son más frecuentes la leucopenia y neutropenia con cisplatino, pero mayor la trombocitopenia con carboplatino. Se han realizado diversos estudios tratando de establecer la bioequivalencia de carboplatino con cisplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Son tres los estudios más importantes (**Tabla 1**). El primero de ellos fue publicado por el grupo Danés y de los Países Bajos, que aleatorizó a 208 pacientes con cáncer de ovario EC IIB-IV a recibir cisplatino-paclitaxel vs. carboplatino-paclitaxel; ambos esquemas, cada tres semanas por un máximo de seis ciclos. Se demostró la

Tabla 1.

Ensayos clínicos Aleatorizados que comparan cisplatino-paclitaxel vs. carboplatino-paclitaxel

Estudio	No. de pacientes	EC	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
GOG-158 [1]	792	III		
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 7.5)	392		20.7	57.4
Paclitaxel (135 mg/m ²) Cisplatino (75 mg/m ²)	400		19.4 p=NS	48.7 p=NS
AGO-OVAR 3 [2]	783	IIB-IV		
Paclitaxel (185 mg/m ²) Carboplatino (AUC 6)	397		17.2	43.3
Paclitaxel (185 mg/m ²) Cisplatino (75 mg/m ²)	386		19.1 p=NS	44.1 p=NS
Netherlands/ Denmark [3]	208	IIB-IV		
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5)	100		16	32
Paclitaxel (175 mg/m ²) Cisplatino (75 mg/m ²)	108		15 p=NS	30 p=NS

1.-Ozols et al. J Clin Oncol 21:3194-3200, 2003.

2.-Dubois et al. J Natl Cancer Inst 95:1320-30, 2003.

3.-Neijt et al. J Clin Oncol 18:3084-3092, 2000.

bioequivalencia entre ambos brazos ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tasas de respuesta (62% vs. 66%) SLP (15 vs. 16 meses) y SG (30 vs. 32 meses). Hubo menor náusea, vómito y neuropatía en el brazo de carboplatino, aunque mayor neutropenia y trombocitopenia. Un segundo estudio, publicado por el grupo AGO-OVAR-3 (un estudio de no inferioridad) aleatorizó a 783 pacientes con cáncer de ovario avanzado EC IIB-IV a recibir cisplatino-paclitaxel vs. carboplatino-paclitaxel por seis ciclos cada tres semanas. Hubo mayor tasa de respuestas clínicas completas en el brazo de cisplatino con significancia estadística (81.4% vs. 67.7%), sin embargo cuando se analizan las tasas de respuesta patológica, tanto completas como parciales (en aquellos pacientes sometidos a citorreducción de intervalo) los resultados fueron similares (76.6% vs. 78.4%). No hubo diferencias en SLP (19.1 m vs. 17.2 meses) y en SG (30 vs. 32 meses). Finalmente el estudio GOG-158 asignó aleatoriamente a 792 pacientes con cáncer de ovario EC III para recibir cisplatino-paclitaxel vs. carboplatino-paclitaxel. Nuevamente no hubo diferencias en SLP (19.4 vs. 20.7 meses) y SG (48.7 vs. 57.4 meses) entre ambos brazos de tratamiento. Los pacientes en el brazo

Tabla 2.

Estudios que comparan 1 vs. 2-3 drogas

Estudio	No. de pacientes	EC	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
ICON 2 [1]	1526	I-IV III-IV (77%)		
Carboplatino (AUC 5)	760		15.5	33
Ciclofosfamida (500 mg/m ²) Adriamicina (50 mg/m ²) Cisplatino (75 mg/m ²)	766		17 p=0.33	33 p=0.98
GOG-132 [2]	614	III-IV		
Cisplatino (100 mg/m ²)	200		16.4 1 vs 2 p= <0.001	30.2 1 vs 2 vs 3 p= 0.310
Paclitaxel (200 mg/m ²)	213		10.8 1 vs 3 p= 0.593	25.9
Cisplatino (75 mg/m ²) Paclitaxel (135 mg/m ²)	201		14.1	26.3
ICON 3 [3]	2074	I-IV III-IV (80%)		
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5)	710		17.3	36.1
Carboplatino (AUC 5)	943			
Ciclofosfamida (500 mg/m ²) Adriamicina (50 mg/m ²) Cisplatino (50 mg/m ²)	421	CONTROL	16.1 p= 0.16	35.4 p= 0.74

1.-Lancet 352;1571-1576, 1998.

2.-Muggia et al. J Clin Oncol 18:106-115, 2000.

3.-Lancet 360;505-515, 2002

de cisplatino mostraron mayor leucopenia y mayor toxicidad gastrointestinal, metabólica y renal. Hubo mayor trombocitopenia en el brazo de carboplatino, mientras que la neurotoxicidad fue similar en ambos brazos. Con estos resultados se demuestra la bioequivalencia y la no inferioridad en utilizar carboplatino en lugar de cisplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado y con mejor perfil de toxicidad. Por tanto la combinación de carboplatino-paclitaxel por seis ciclos cada tres semanas se constituye en un nuevo estándar de manejo para este grupo de pacientes.

▷ UNA VS. DOS O TRES DROGAS

El manejo estándar para paciente con cáncer de ovario avanzado es a base de un doblete con carboplatino más paclitaxel por seis ciclos; sin embargo, existen diversos estudios que evalúan el uso de una sola droga (básicamente una sal platinada) vs. dobletes o tripletes. En relación con esto, existen tres estudios que demuestran la misma eficacia entre el esquema de monodroga

vs. poliquimioterapia (**Tabla 2**). El primero de ellos es el ICON-2 el cual incluyó a 1526 pacientes de los cuales 77% eran EC III y IV. Fueron asignados al azar para recibir carboplatino a AUC de cinco ($n = 760$) vs. el esquema CAP ($n = 766$). No hubo diferencias en SLP (15.5 vs. 17 meses, $p = 0.33$) y en SG (33 vs. 33 meses $p = 0.98$). El esquema CAP se asoció con mayor toxicidad, con más alopecia, leucopenia, náusea y vómito, mientras que con carboplatino hubo más trombocitopenia. El segundo estudio, el GOG-132, incluyó a 614 pacientes en EC III-IV. Se aleatorizaron a recibir cisplatino como monodroga ($n = 200$), paclitaxel como monodroga ($n = 213$) vs. cisplatino-paclitaxel ($n = 201$). Al comparar los resultados, no hubo diferencias en las tasas de respuesta y en SLP entre cisplatino y cisplatino-paclitaxel (TR 67% vs. 66%) (SLP 16.4 vs. 14.1 meses); sin embargo, sí hubo inferioridad en el brazo de paclitaxel como monodroga y con significancia estadística (TR 42% y SLP 10.8 meses). Ambos brazos de monoterapia se descontinuaron con mayor frecuencia, cisplatino por toxicidad (17%) y paclitaxel por progresión 20% vs. 7% en el doblete.

Cisplatino como monodroga se asoció a mayor toxicidad hematológica, renal y gastrointestinal. La SG fue similar en los tres brazos de tratamiento (30.2 *vs.* 25.9 *vs.* 26.3 meses). El tercer estudio, el ICON-3, incluyó a 2074 pacientes, 80% eran EC III-IV. Se aleatorizaron a uno de tres brazos: carboplatino-paclitaxel ($n = 710$) *vs.* carboplatino monodroga ($n = 943$) *vs.* el esquema CAP ($n = 421$). Al analizar los resultados, los brazos de monodroga y el triplete fueron considerados en forma conjunta como brazo control. No hubo diferencias en SLP (17.3 meses para carboplatino-paclitaxel *vs.* 16.1 meses para los brazos control, $p = 0.16$) y SG (36.1 meses *vs.* 35.4 meses, $p = 0.74$).

▷ DOS VS. TRES DROGAS

La terapia de combinación con un doblete basado en platino más taxano por seis ciclos se considera en la actualidad el manejo estándar en pacientes con cáncer de ovario en etapas avanzadas. A pesar de los grandes avances que se han logrado en esta enfermedad, los resultados en SG a largo plazo son aun decepcionantes. Por lo tanto se han realizado varias estrategias de tratamiento con miras a mejorar estos resultados y el pronóstico de este grupo de pacientes siendo una de ellas la adición de una o más drogas con resistencia no cruzada a la terapia hasta el momento considerada estándar (carboplatino-paclitaxel). En relación a esto se han publicado tres estudios que evaluaron el agregar una tercera droga en forma de triplete o en forma secuencial (epirrubicina, gemcitabina, topotecan). Desafortunadamente ninguno de ellos ha demostrado ser de utilidad. El agregar una o más drogas sólo aporta mayor toxicidad, por lo que actualmente no se recomienda la administración de una tercera o más drogas (**Tabla 3**).

▷ PACLITAXEL VS. DOCETAXEL

El SCOTROC-01 es un estudio fase III que comparó el uso de paclitaxel-carboplatino *vs.* docetaxel-carboplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Incluyó a 1077 pacientes de los cuales 80% correspondían a EC III-IV. Paclitaxel se administró a la dosis de 175 mg/m² y docetaxel a 75 mg/m² ambos cada tres semanas por seis ciclos, carboplatino se administró a un AUC de cinco. No hubo ninguna diferencia en tasas de respuesta (59% para ambos brazos) y SLP (14.8 *vs.* 15 meses, $p = 0.707$). El seguimiento de este estudio fue de tan sólo 23 meses, por lo que no se había determinado la SG media; sin embargo no hubo diferencias en la SG estimada a dos años entre ambos brazos de tratamiento (58.7% *vs.* 59.5%, $p = 0.868$).¹⁵ En relación con la toxicidad, hubo mayor

neutropenia G4 y neutropenia febril con docetaxel y mayor neuropatía sensitiva y motora con paclitaxel.

▷ DOSIS DENSAS

Recientemente se publicó un estudio japonés que evaluó la administración semanal (dosis densas) de paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Fue un estudio fase III que incluyó a 631 pacientes en EC II-IV (82% eran EC III-IV). Se aleatorizaron a recibir paclitaxel trisemanal a la dosis de 185 mg/m² *vs.* paclitaxel semanal (dosis densas) a 80 mg/m² por tres semanas. Ambos brazos recibieron carboplatino a un AUC de seis. De acuerdo a los resultados publicados no hubo diferencias en cuanto a tasas de respuesta (56% dosis densas *vs.* 54% dosis convencional). Sin embargo hubo una mejoría estadísticamente significativa en SLP (28 meses *vs.* 17.2 meses, $p = 0.015$) a favor del brazo de dosis densas. El seguimiento de este estudio fue de tan sólo 29 meses por lo que aún no se había determinado la mediana de SG sin embargo se demostró un mayor beneficio en SG estimada a dos y tres años (83.6% *vs.* 77.7%, $p = 0.049$ y 72.1% *vs.* 65.1%, $p = 0.03$ respectivamente) a favor del brazo de dosis densas.¹⁶ En relación con la toxicidad, no hubo ninguna diferencia excepto mayor anemia grado 3-4 para el brazo de dosis densas (69% *vs.* 44%, $p = < 0.0001$).

▷ CONCLUSIONES ETAPAS AVANZADAS

- Existe superioridad en términos de eficacia con esquemas basados en platino *vs.* no platino.
- Las combinaciones con platino más un taxano superan a las basadas en platino más agentes alquilantes (GOG-111, OV-10).
- Carboplatino es igual de eficaz que cisplatino, mejor perfil de toxicidad con carboplatino (GOG-158, AGO, Netherlands/Denmark). Por lo tanto el tratamiento con base en carboplatino más paclitaxel por seis ciclos está considerado el estándar de manejo en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado
- Docetaxel es igual de eficaz que paclitaxel en cuanto a tasas de respuesta, SLP y SG con diferentes perfiles de toxicidad (SCOTROC-01). Aún está pendiente determinar la SG media con un seguimiento mayor.
- Carboplatino como monodroga parece ser igual de eficaz (SLP y SG) que los esquemas basados en dos y tres drogas, aunque con menor toxicidad por lo que se considera una opción más de tratamiento (ICON 2, ICON 3).

Tabla 3.

Estudios que comparan 2 vs. 3 o más drogas

Estudio	No. de pacientes	EC	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
AGO-OVAR-GCIG-GINECO [1]	1282	IB-IV III-IV (90%)		
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5) x 6	635		17.9	41
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5) Epirrubicina (60 mg/m ²) x 6	647		18.4 p=0.33	45.8 p=0.36
ICON 5 [2]	4312	III-IV		
CBP/Paclitaxel x 8	864		16	44
CBP/Paclitaxel/Gemcitabina x 8	864		16	44
CBP/Paclitaxel/DLP x 8	862		16	44
CBP/Topotecan → CBP/Paclitaxel 4 x 4	861		16	44
CBP/Gemcitabina → CBP/Paclitaxel 4 x 4	861		16 p= NS	44 p= NS
AGO-OVAR 9 [3]	1742	IC-IV III-IV (91%)		
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5)	871		HR 0.90, 95% IC [0.47-1.71]	HR 2.19, 95% IC [0.75-6.41]
Paclitaxel (175 mg/m ²) Carboplatino (AUC 5) Gemcitabina (800 mg/m ² d1 y d8)	871		p= 0.75	p= 0.14

1.-Dubois et al. J Clin Oncol 24:1127-1135, 2006.

2.-Bookman et al. J Clin Oncol 27:1419-1425, 2009.

3.-Herrstedt et al. J Clin Oncol 2009 Annual Meeting Proceedings Vol. 27, No. 185 (June 20 Supplement) LBA 5510.

- No existe ningún beneficio en SLP y SG al agregar un tercer fármaco y sí mayor toxicidad (AGO-OVAR-GINECO, ICON 5, AGO-OVAR 9).
- Carboplatino más paclitaxel semanal (dosis densas) representa una nueva opción de tratamiento ya que demuestra ser superior (en SLP y SG) al esquema convencional trisemanal (JGOG)

▷ QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

Está bien establecido que el manejo estándar en pacientes con cáncer de ovario avanzado es a base de quimioterapia con un doblete basado en platino más un taxano (carboplatino-paclitaxel) por seis ciclos. Como se mencionó, a pesar de los avances en el manejo de este grupo de pacientes, los resultados aun son decepcionantes con una SLP media de 15 a 20 meses y una SG media de 35 a 40 meses. Como se mencionó antes, no existe ningún beneficio de administrar una tercera droga y si mayor toxicidad. Otra estrategia utilizada tratando de mejorar los

resultados ha sido el administrar quimioterapia de consolidación o de mantenimiento. Se han realizado diversos estudios incorporando paclitaxel, topotecan, Inhibidores de metaloproteinasas de la matriz extracelular (Tanomastat) y con anticuerpos dirigidos específicamente contra el CA-125 (Oregovomab). Desafortunadamente ninguna de estas estrategias ha logrado demostrar beneficios en SLP y SG por lo que actualmente no es una recomendación estándar de tratamiento (**Tabla 4**).

▷ QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

El concepto de administrar la quimioterapia en forma intraperitoneal (IP) se desarrolló desde hace más de 30 años. Teóricamente la QT IP tiene ciertas ventajas clínicas y farmacológicas sobre la QT intravenosa en pacientes con cáncer epitelial de ovario limitado a la cavidad abdominal y en quienes se realizó citorreducción óptima, y tiene que ver en parte por el comportamiento biológico propio de la enfermedad (principal vía de diseminación: transcelómica). Diversos estudios fase I y II han demostrado

Tabla 4.

Ensayos clínicos de quimioterapia de mantenimiento

Estudio	No. de pacientes	EC	Terapia previa	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
SWOG-GOG [1]	277	III-IV	6 ciclos de Carboplatino Paclitaxel		
Paclitaxel (175 mg/m ²) c/28 d x 3 ciclos	128			21	
Paclitaxel (175 mg/m ²) c/28 d x 12	134			28 p=0.0023	
MITO-1 [2]	273	IC-IV III-IV (75%)	6 ciclos Carboplatino Paclitaxel		
Topotecan (1.5 mg/m ²) d1-5 x 3 ciclos	137			18.2	
Observación	136			28.4 p=0.83	
AGO-OVAR, GINECO [3]	1308	IB-IV	6 ciclos de Carboplatino Paclitaxel		
Topotecan (1.25mg/m ²) d1-5 x 4 ciclos	658			18.2	43.1
Observación	650			18.5 p=0.688	44.5 p=0.885
NCCTGS [4]	243	III-IV	6-9 ciclos de Carboplatino Paclitaxel		
Tanomastat 800 mg VO 2 veces/día	122			10.4	13.9
Placebo (Progresión o Toxicidad)	121			9.2 p=0.67	11.9 p=0.53
Berek et al [5]	373	III-IV	6 ciclos Carboplatino Paclitaxel		
Oregovomab 2 mg IV sem 0, 4 y 8 posteriormente cada 12 sem x 5a	251			10.3	
Observación (Preogresión o Toxicidad)	120			12.9 p=0.29	
6-PROTOCOL-1 [6]	200	IIB-IV	6 ciclos de Carboplatino Paclitaxel		
Paclitaxel 175 mg/m ² cada 3 sem x 6 ciclos	101			34	77
Observación	99			30 p=0.68	N.A p=0.13

1.-Markman et al. J Clin Oncol 21:2460-2465, 2003.

2.-De Placido et al. J Clin Oncol 22:2635-2542, 2004.

3.-Pfisterer et al. J Natl Cancer Inst 98:1036-45, 2006.

4.-Hirte et al. Gynecologic Oncology 102:300-308, 2006.

5.-J Clin Oncol 27:418-425, 2009.

6.-Pecorelli et al. J Clin Oncol 27:4642-4648, 2009.

que con el uso de QT IP se logran mayores concentraciones intraabdominales de agentes de quimioterapia que con la QT intravenosa, además otros beneficios clínicos incluyen mayor disminución de la carga tumoral y de la ascitis. Durante los últimos 15 años, tres grandes estudios realizados en Estados Unidos han demostrado un mayor beneficio en SLP y SG con el uso de esta modalidad, sin embargo varios aspectos han limitado su adopción como un estándar de tratamiento: Distribución del fármaco y absorción sistémica, dificultades técnicas para la colocación de catéteres, alta incidencia de complicaciones

relacionadas al catéter así como la relevancia clínica de esos estudios. El primero de estos estudios, el SWOG 8501/GOG-104, fue publicado en 1996 por Alberts y colaboradores. Incluyó a 546 pacientes con cáncer de ovario EC III con residual < 2 cm y se asignaron al azar para recibir QT intravenosa con base en cisplatino 100 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² cada tres semanas por seis ciclos (n = 279) vs. QT IP con cisplatino 100 mg/m² IP, seguido de ciclofosfamida 600 mg/m² IV cada tres semanas por seis ciclos (n = 267). No hubo ninguna diferencia en cuanto a SLP; sin embargo se demostró

beneficio en SG media (49 vs. 41 meses, $p = 0.02$) con el uso de QT IP.¹⁷ El segundo estudio, el GOG-114/SWOG 9227, un estudio publicado en 2001 por Markman y colaboradores, incluyó a 462 pacientes, EC III con residual \leq a 1 cm. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir QT IV con cisplatino 75 mg/m² más Paclitaxel 135 mg/m² en infusión continua de 24 horas cada tres semanas por siete ciclos vs. QT IP con carboplatino IV a un AUC de nueve cada 28 días por dos ciclos seguido de cisplatino 100 mg/m² IP más paclitaxel 135 mg/m² en infusión continua de 24 horas cada tres semanas por seis ciclos. Este estudio demostró mayor beneficio en SLP (27.9 meses vs. 22.2 meses, $p = 0.01$) y SG (63.2 meses vs. 52.2 meses, $p = 0.05$) a favor del brazo de QT intraperitoneal.¹⁸ Finalmente, un tercer estudio, el GOG-192, publicado en 2006 por la Dra. Armstrong, incluyó a 415 pacientes con EC III y residual \leq a 1 cm. Fueron aleatorizados a recibir cisplatino 75 mg/m² IV más paclitaxel 135 mg/m² IV en infusión continua de 24 horas cada tres semanas por seis ciclos vs. paclitaxel 135 mg/m² IV seguido de cisplatino 100 mg/m² IP más paclitaxel 60 mg/m² IP cada tres semanas por seis ciclos. Al igual que en el estudio anterior, hubo mayor SLP (23.8 meses vs. 18.3 meses, $p = 0.05$) y SG (65.6 meses vs. 49.7 meses, $p = 0.03$) a favor del brazo de QT intraperitoneal.¹⁹ Finalmente existen diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas que analizan en forma conjunta los estudios antes mencionados confirmando en forma contundente los resultados previamente mencionados en cuanto a beneficio en SLP y SG.²⁰ Sin embargo también se demuestra un incremento en la toxicidad especialmente fiebre, fatiga, eventos gastrointestinales, infección, dolor, sordera, alteraciones metabólicas y neurológicas.²⁰ De esta forma la QT IP demuestra ser superior en forma contundente a la QT IV y se postula en un futuro como el nuevo estándar de manejo en pacientes con EC III y citorreducción óptima (residual \leq a 1 cm), teniendo en cuenta las cuestiones técnicas de esta modalidad y toxicidades que aun limitan su uso en forma rutinaria

▷ QT EN RECURRENCIA

En pacientes con cáncer de ovario que han sido previamente tratados y que se encuentran en aparente remisión clínica las Guías NCCN de los Estados Unidos recomiendan la determinación del CA-125 en cada visita de seguimiento siempre y cuando este marcador haya mostrado elevación al momento del diagnóstico inicial. En términos generales una vez documentada la elevación de este marcador la mediana de tiempo para que la recaída clínica se haga manifiesta va en rangos de 2 a 6 meses. A

pesar de esto, los resultados de un gran estudio aleatorizado, no demostraron ningún beneficio en términos de SG al iniciar la terapia en forma temprana basándose en la sola elevación del CA-125 poniendo en duda el verdadero valor clínico de la determinación rutinaria de dicho marcador.²¹ La elección de quimioterapia al momento de la recaída, dependerá de la sensibilidad de la enfermedad al platino. Aunque la definición aceptada de sensibilidad al platino en cáncer epitelial de ovario es aquella en que la enfermedad recurre después de seis meses al último tratamiento basado en platino, las guías NICE definen a cuatro grandes grupos:

1. **Platino sensible:** Enfermedad que responde a la primera línea de tratamiento basada en platino pero que recae 12 meses o más tras haber completado el tratamiento inicial.
2. **Platino parcialmente sensible:** Enfermedad que responde a la primera línea de tratamiento basada en platino pero que recae entre seis a 12 meses después de haber completado el tratamiento inicial basado en platino.
3. **Platino resistente:** Enfermedad que recae dentro de los primeros seis meses de haber completado la terapia inicial basada en platino.
4. **Platino refractario:** Enfermedad que no responde a la terapia inicial basada en platino. La enfermedad puede incluso progresar durante la terapia inicial basada en platino.²²

▷ QT EN PACIENTES PLATINO SENSIBLES

Existen diversas series retrospectivas que han demostrado la actividad del platino como terapia de re-inducción en pacientes ya previamente manejados con esquemas basados en platino siendo una de ellas la publicada por Markman y colaboradores y llevada a cabo en el MSKCC. Esta serie incluyó a 82 pacientes con cáncer de ovario y recaída. El objetivo era definir la incidencia y características clínicas de respuestas secundarias a la terapia basada en platino en pacientes con cáncer de ovario previamente tratados con un esquema de QT basado en platino. Todos los pacientes deberían de tener un intervalo libre de platino (ILP) \geq 4 meses. Del total de pacientes, más de 90% recibieron una segunda línea de tratamiento basada en cisplatino y sólo 10% recibió QT basada en carboplatino. Las tasas de respuesta objetivas fueron de alrededor de 44% y aunque estas se observaron en los tres subgrupos de pacientes con ILP (5 a 12 meses, 13 a 24 meses y $>$ 24 meses) hubo una asociación directa entre el ILP y las tasas de respuesta: 27%, 33% y 59% para ILP 5 a 12 meses, 13 a 24 meses y $>$ 24 meses respectivamente.²³

Con esta base se han realizado diversos estudios fase III de QT basada en platino como re-inducción ya sea como monodroga o poliquimioterapia. El primero de ellos es el estudio ICON 4/AGO-OVAR 2.2 que incluyó a 802 pacientes con cáncer de ovario en recaída y un ILP \geq a seis meses. Se aleatorizaron a recibir QT convencional basada en platino ($n = 410$) *vs.* QT basada en paclitaxel más platino ($n = 392$). La QT se administró cada tres semanas en cada brazo de tratamiento y el 72% en ambos brazos recibió los seis ciclos planeados. Más de 95% de estos pacientes habían sido previamente tratados con esquemas basados en platino y $>$ de 90% habían recibido solo una línea de QT previa. Las tasas de respuesta se vieron favorecidas para el brazo de platino-paclitaxel aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (54% *vs.* 66%, $p = 0.06$). Sin embargo hubo mayor SLP (13 meses *vs.* 10 meses) y SG (24 meses *vs.* 29 meses) a favor del brazo de paclitaxel. En relación con la toxicidad fue muy similar para ambos brazos de tratamiento aunque mayor neurotoxicidad G3-4 (1% *vs.* 20%) y alopecia G3-4 (25% *vs.* 86%) en el brazo de paclitaxel.²⁴ Otro estudio importante es el realizado por el grupo AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG por Pfisterer y colaboradores que evaluó a 356 pacientes con cáncer de ovario recurrente y con un ILP \geq a seis meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir carboplatino monodroga a un AUC de cinco cada tres semanas por seis ciclos ($n = 178$) *vs.* carboplatino AUC cinco, más gemcitabina 1000 mg los días uno y ocho cada tres semanas por seis ciclos ($n = 178$). Tras una mediana de seguimiento de tan sólo 17 meses se observó una mejoría en cuanto a tasas de respuestas completas (47.2% *vs.* 30.9%, $p = 0.0016$) a favor de la combinación. Igualmente hubo mejoría en SLP (8.6 meses *vs.* 5.8 meses, $p = 0.0031$) en el brazo combinado aunque sin diferencias en la SG (18 meses *vs.* 17.3 meses). Hubo mayor toxicidad hematológica grado 3 - 4 en el brazo combinado principalmente anemia, neutropenia y trombocitopenia ($p \leq 0.001$).²⁵ El estudio del SWOG-0200 incluyó a un número pequeño de pacientes ($n = 61$) por lo que se cerró en forma prematura. Esto fue debido a un problema en el reclutamiento de pacientes ya que se encontraba en progreso y en fase de reclutamiento el estudio ICON 4 y el GOG-0182/ICON 5, además hubo disolución del comité organizador. A pesar de esto vale la pena mencionar los resultados de este estudio ya que este dio lugar a uno de gran importancia (CALYPSO) por el impacto clínico que demostró. En el estudio del SWOG-0200 los 61 pacientes de 900 planeados con cáncer de ovario recurrente y con un ILP entre 6 a 24 meses fueron aleatorizados para recibir carboplatino monodroga a un AUC de cinco cada cuatro semanas hasta progresión

o toxicidad ($n = 30$) *vs.* carboplatino AUC cinco, más doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 30 mg/m² cada cuatro semanas hasta progresión o toxicidad ($n = 31$). Los resultados demostraron una mayor tasa de respuestas objetivas a favor del brazo de combinación (67% *vs.* 32%, $p = 0.02$). Igualmente hubo ventaja en la SLP (12 meses *vs.* 8 meses, $p = 0.003$) y en la SG (26 meses *vs.* 18 meses, $p = 0.03$). La toxicidad grado 3 - 4 fue mayor para el brazo de combinación principalmente hematológica con más anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia, todo con significancia estadística. Los pacientes en el brazo de combinación requirieron de más transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas.²⁶ Finalmente, el estudio CALYPSO evaluó a 976 pacientes con cáncer de ovario recurrente con un ILP \geq a seis meses. Este estudio compara el hasta estos momentos la terapia estándar (carboplatino más paclitaxel) con una terapia basada en platino más DLP. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir carboplatino AUC cinco más paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas por seis ciclos ($n = 509$) *vs.* carboplatino AUC cinco más DLP 30 mg/m² cada 28 días por seis ciclos. Con una mediana de seguimiento de 21 meses los reportes preliminares demuestran mejoría en la SLP media a favor del brazo de DLP (11.3 meses *vs.* 9.4 meses). Está pendiente el reporte final incluyendo tasas de respuesta y la SG media.²⁷

▷ QT EN PACIENTES PLATINO RESISTENTES Y/O RE-FRACTARIOS

En general se considera a un paciente resistente o refractario a Platino cuando la enfermedad recae en los primeros seis meses de haber completado la terapia inicial basada en platino o aquella que no responde a la terapia inicial basada en platino o que incluso progresa durante la misma. Son varias las drogas que han demostrado actividad en este grupo de pacientes: paclitaxel, docetaxel, topotecan, DLP, gemcitabina, etoposido oral, vinorelbina, irinotecan y trabectedina (Tabla 5).²⁸⁻⁴⁰

Topotecan: Hasta un tercio de los pacientes con cáncer de ovario recurrente manejados con topotecan lograron algún tipo de respuesta objetiva. En general estas varían en rangos de 13% a 33%, dependiendo de la sensibilidad al platino. La dosis aprobada por la FDA es de 1.5 mg/m² IV al día por cinco días; sin embargo, esta estrategia de tratamiento de cinco días es poco tolerada por el paciente y esto es debido principalmente a la considerable mielosupresión que ocasiona. Debido a esto se han realizado diversos estudios fase II no comparativos y algunas revisiones retrospectivas las cuales han demostrado que es posible alcanzar

Tabla 5.

Características de diversos agentes activos en Cáncer epitelial de ovario recurrente

Agente	Mecanismo de acción	Tasas de respuestas globales	Toxicidad acumulada
Topotecan [28-30]	Inhibidor de la Topoisomerasa I	TR: 13-33% Platino sensible: 33% Platino resistente: 12-19%	Ninguna
Doxorrubicina liposomal pegilada [31]	Inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos	TR: 17-20% Platino sensible: 28% Platino resistente: 12-17%	Síndrome mano-pie
Gemcitabina [32-33]	Análogo de nucleótidos	TR: 13-22%	Ninguna
Etoposido [34]	Inhibidor de la Topoisomerasa II	TR: 30% Platino sensible: 34% Platino resistente: 27%	Leucemias secundarias
Paclitaxel [35]	Inhibidor de los microtúbulos	TR: 30% Platino sensible: 34% Platino resistente: 27%	Neuropatía periférica
Docetaxel [36]	Inhibidor de los microtúbulos	TR: 20%	Ninguna
Trabectedina [37]	Inhibidor de la reparación del DNA	TR: 22%	Ninguna
Vinorelbine [38-39]	Inhibidor de los microtúbulos	TR: 15-21%	Neuropatía periférica
Irinotecan [40]	Inhibidor de la Topoisomerasa I	TR: 17%	Ninguna

tasas de respuestas objetivas razonables empleando dosis menores (1 mg/m² a 1.25 mg/m² al día durante cinco días), empleando cursos más cortos de tratamiento (esquemas de tres días) o utilizando esquemas semanales.

Doxorrubicina liposomal pegilada: En general las tasas de respuesta con este agente de QT varían en rangos de 12% a 28%, dependiendo de la sensibilidad al platino. La dosis aprobada por la FDA es de 50 mg/m² IV cada cuatro semanas; sin embargo, al igual que sucede con topotecan, la gran toxicidad observada con esta dosis (síndrome *mano-pie*, mucositis, estomatitis), ha impulsado a algunos autores a examinar dosis reducidas de tal manera que diversos estudios utilizando dosis de 40 mg/m² IV cada cuatro semanas han demostrado tasas de respuesta similares (15%) con substancial menor toxicidad.

Con base en lo anterior, se llevó a cabo un estudio clásico el cual comparó la efectividad de topotecan *vs.* doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en pacientes con cáncer de ovario recurrente. En este publicado por Gordon y colaboradores (2001), se evaluó a un total de 474 pacientes con cáncer de ovario recurrente que hubieran fallado a una terapia previa basada en platino. El 57% de ellos fueron catalogados como platino refractarios. Se aleatorizaron para recibir topotecan 1.5 mg/m² IV al día por cinco días cada tres semanas (n = 235) *vs.* DLP 50 mg/m² IV día uno cada cuatro semanas (n = 239), ambos hasta progresión, toxicidad o un máximo de 12 meses. Tras

una mediana de seguimiento de 2.3 años, no se demostró diferencia alguna en cuanto a tasas de respuesta (19.7% para DLP *vs.* 17% para topotecan, $p = 0.39$). Igualmente no hubo diferencias en la SLP media (16.1 semanas *vs.* 17 semanas, $p = 0.95$) y en la SG media (60 semanas *vs.* 56.7 semanas, $p = 0.341$). Un análisis de subgrupo de acuerdo a la sensibilidad al platino si logro demostrar beneficio tanto en la SLP media (28.9 *vs.* 23.3 semanas, $p = 0.037$) como en la SG media (108 semanas *vs.* 71.1 semanas, $p = 0.008$) a favor del brazo de DLP. En relación con la toxicidad, grado 3 – 4; hubo más leucopenia (10% *vs.* 50%), neutropenia (12% *vs.* 77%), anemia (5% *vs.* 28%) y trombocitopenia (1% *vs.* 34%); en el brazo de topotecan todo con significancia estadística. En el brazo de DLP hubo más síndrome *mano-pie* (23% *vs.* 0%) y estomatitis (8% *vs.* 0.4%) también con significancia estadística. El 78% de los pacientes en el brazo de topotecan amerito retraso, reducción de la dosis o interrupción del tratamiento debido a toxicidad *vs.* sólo 57% en el brazo de DLP ($p = < 0.001$).⁴¹ Una actualización de este estudio con un seguimiento a cinco años si logro demostrar beneficio en cuanto a la SG media (62.7 semanas *vs.* 59.7 semanas, $p = 0.05$), aunque nuevamente el análisis por subgrupo demostró que el beneficio era estadísticamente significativo sólo para el subgrupo de pacientes platino sensibles (107.9 semanas *vs.* 70.1 semanas, $p = 0.017$). De tal manera que en forma global existe una reducción en el riesgo de muerte de 18% para los pacientes tratados con DLP y hasta de 33%, en aquellos sensibles al platino.⁴²

Gemcitabina: Existen dos estudios que demuestran la actividad clínica de este recurso en pacientes con cáncer de ovario recurrente. El primero de ellos incluyó a 195 pacientes con cáncer de ovario recurrente, de los cuales 100% se catalogaron como *platino resistentes*. Fueron aleatorizados para recibir gemcitabina 1000 mg/m² d1 y d8 cada tres semanas (n = 99) *vs.* DLP a 50 mg/m² cada cuatro semanas (n = 96). No hubo diferencias en cuanto a tasas de respuesta (6.1% para gemcitabina *vs.* 8.3% para DLP, *p* = 0.589), SLP media 3.6 meses *vs.* 3.1 meses, *p* = 0.870) y SG media (12.7 meses *vs.* 13.5 meses, *p* = 0.997). El perfil de toxicidad fue distinto entre ambos brazos pero en general bien tolerados [43]. El segundo estudio, el MITO-3, fue muy similar en cuanto al tipo de diseño, incluyó a 153 pacientes con cáncer de ovario recurrente, de los cuales 55% fueron catalogados como enfermedad refractaria a platino. Fueron asignados al azar para recibir gemcitabina 1000 mg/m² d1, d8 y d15 cada cuatro semanas por seis ciclos (n = 77) *vs.* DLP 40 mg/m² d1 cada cuatro semanas por seis ciclos (n = 76). En relación a las tasas de respuesta fueron muy similares aunque con tendencia a favor del brazo de gemcitabina (29% *vs.* 16%, *p* = 0.056). Aunque no hubo diferencias en cuanto a la SLP media (16 semanas *vs.* 20 semanas, *p* = 0.411) sí lo hubo en la SG media (56 semanas *vs.* 51 semanas, *p* = 0.048) en favor del brazo de DLP, aunque este efecto se hace aparente a partir del primer año de seguimiento. La toxicidad fue muy similar en ambos brazos, excepto para la neutropenia grado 3 – 4, más frecuente en el brazo de gemcitabina (6% *vs.* 10%, *p* = 0.007).⁴⁴

Tamoxifeno: Esta droga es catalogada como un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE) y es un pilar del tratamiento de pacientes con cáncer de mama y que sobre-expresan receptores de estrógenos y progestágenos. Es bien sabido que algunos tumores ováricos comúnmente sobre-expresan receptores de estrógenos por lo que se ha sugerido que el uso de tamoxifeno pudiera tener cierto beneficio clínico en pacientes con cáncer de ovario. Con base en lo anterior, se han realizado varios ensayos clínicos con resultados no concluyentes. Una revisión sistemática de la bibliografía publicada en Cochrane (2009), identificó 11 series retrospectivas, un estudio fase II no aleatorizado y dos estudios, fase dos aleatorizados, evaluando el papel del uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Los resultados demostraron que este fármaco tiene actividad limitada en este grupo de pacientes con tasas de respuesta objetivas de tan sólo 9.6% (rango de 0% a 56%). Se logró estabilidad de la enfermedad \geq a cuatro semanas en 31.9% de los pacientes. No hubo datos

suficientes para determinar la duración de la respuesta, la SLP y la SG. Por tanto se concluye que la actividad de tamoxifeno en pacientes con cáncer de ovario recurrente es mínima.⁴⁵

- Con base a lo anterior podemos concluir lo siguiente en relación a la QT en recaída:
- Es factible re-inducir a los pacientes con esquemas basados en platino cuando el intervalo libre de platino es \geq 6 meses ya que se obtienen tasas de respuesta de hasta 59% (Markman y colaboradores J Clin Oncol 9;389-93,1991)
- Carboplatino/paclitaxel se consolida como la primera opción de tratamiento en este grupo de pacientes (ICON 4/AGO-OVAR 2.2)
- Carboplatino/gemcitabina es una opción más de tratamiento y aunque ha demostrado prolongar la SLP no impacto en SG (AGO-OVAR, NCIC-CTG, EORTC-GCG)
- Carboplatino/DLP parece ser prometedor, demostró ser superior a CBP monodroga en SLP y SG (SWOG 0200) y superó a carboplatino/paclitaxel en SLP (CALYPSO), aun están pendientes los resultados de SG
- Son varias las drogas activas en pacientes con enfermedad platino refractarios/resistentes: paclitaxel, docetaxel, topotecan, DLP, gemcitabina, etoposido oral, vinorelbine, irinotecan y trabectedina
- DLP demostró ser igual de eficaz que topotecan (TR, SLP, SG) aunque con mejor perfil de toxicidad (Gordon y colaboradores J Clin Oncol 2001, Gynecol Oncol 2004)
- Gemcitabina demostró eficacia similar a DLP con diferentes perfiles de toxicidad (MITO-3)
- Tamoxifeno tiene actividad limitada (tasas de respuesta objetiva 9.6%)

Bevacizumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que va dirigido en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) inhibiendo por tanto la angiogénesis. Es el primer agente denominado terapia blanco en demostrar actividad clínica como agente único en pacientes con cáncer epitelial de ovario recurrente. Las tasas de respuesta como agente único varían en rangos de 16% a 21% independientemente del estatus de sensibilidad al platino. Además la SLP lograda con este agente como monoterapia es superior a la observada con controles históricos, SLP a seis meses: 42% con bevacizumab *vs.* 16% en controles históricos con QT (**Tabla 6**).

Tabla 6.

Ensayos clínicos Fase II de Bevacizumab en cáncer epitelial de ovario recurrente

Estudio	No. de pacientes	EC	Tasa de respuesta	Toxicidad G3-4	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
GOG 170-D [1]						
Fase II Bevacizumab 15 mg/kg d1 cada 12 días (Progresión ó Toxicidad)	62	Platino resistentes	21%	<ul style="list-style-type: none"> • HAS (9.7%) • GI (6.5%) • Hipersensibilidad (4.1%) • Dolor (4.1%) • TVP (3.2%) • Proteinuria (1.8%) • Sin perforaciones GI 	4.7	17
AVF 2949 [2]						
Fase II Bevacizumab 15 mg/kg d1 Cada 21 días	44	Platino resistentes	15.9%	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria (15.9%) • Perforación GI (11.4%) • HAS (9.1%) • Trombosis arterial (6.8%) • Sangrado (2.3%) • Compl. Hxqx (2.3%) 	4.4	10.7

1.-J Clin Oncol 25;5165-5171, 2007

2.-J Clin Oncol 25;5180-5186, 2007

Actualmente están en marcha dos grandes estudios fase III que evalúan el papel de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario. Esto surgió de los resultados de diversos ensayos pre-clínicos los cuales sugieren que carboplatino es capaz de inducir niveles elevados del VEGF, de tal manera que al agregar la terapia anti-angiogénica dirigida en contra del VEGF conduciría a mejor control tumoral que cuando se utiliza la QT sola. El primero de ellos está siendo conducido por el GOG, en el que se evalúa el uso de bevacizumab en combinación con QT basada en carboplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Este estudio, el GOG-218, es fase III, doble ciego, placebo controlado, en el que los pacientes siéndose asignan aleatoriamente a uno de tres brazos de tratamiento: Brazo 1: Carboplatino más paclitaxel por seis ciclos, más placebo, el cual se inicia a partir del segundo ciclo de QT y se continúa por 10 ciclos más al término de la QT (mantenimiento). Brazo 2: Carboplatino más paclitaxel por seis ciclos, más bevacizumab 15 mg/kg, cada tres semanas, con inicio al segundo ciclo de QT y posteriormente mantenimiento con placebo por 10 ciclos. Brazo 3: Carboplatino más paclitaxel por seis ciclos más bevacizumab 15 mg/kg cada tres semanas iniciando a partir del segundo ciclo de QT y posteriormente mantenimiento con bevacizumab por 10 ciclos. El objetivo de este estudio es básicamente evaluar el

beneficio en términos de SG de agregar bevacizumab al tratamiento de QT estándar y además determinar el probable beneficio de bevacizumab como terapia de mantenimiento. El segundo estudio está siendo llevado a cabo por el ICON 7 el cual incluye solamente dos brazos de tratamiento: Brazo 1: Carboplatino más paclitaxel por seis ciclos. Brazo 2: carboplatino más paclitaxel mas Bevacizumab 7.5 mg/kg cada tres semanas, seguido de bevacizumab de mantenimiento a la misma dosis, por 12 ciclos. El objetivo primario de este estudio es la SLP.

REFERENCIAS

- Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel et al. Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225-249.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-59.
- Bryan T Hennessy, Robert L Coleman, Maurie Markman. Ovarian cancer. Lancet 2009;374: 1371-82.
- International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON1) Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Ovarian Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:125-32.
- Claes Tropé and Janne Kaern. Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Ovarian Cancer: Review of the Literature. J Clin Oncol 2007;25:2909-2920.
- J. Baptist Trimbois et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. J Natl Cancer Inst 2003;95: 113-25.

7. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-12.
8. B. Winter-Roach, L. Hooper and H. Kitchener. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:395-404.
9. Laurie Elit et al. Systematic Review of Adjuvant Care for Women with Stage I Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2004;101:1926-35.
10. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer (Review). Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
11. Jeffrey Bell et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*;102:432-439.
12. Williams CJ, Stewart L, Parmar M, Guthrie D. Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian carcinoma: the Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Semin Oncol* 1992;19:Suppl 2:120-8.
13. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
14. Martine J, Piccart, Kamma Bertelsen, Keith Jame, et al. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
15. Paul A. Vasey, Gordon C. Jayson et al. Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
16. Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-38.
17. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955.
18. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007.
19. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
20. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer (Review). Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
21. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/ EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl):1 (abstr).
22. Copyright National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2005. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer Review of Technology Appraisal Guidance 28, 45 and 55. Review date: February 2008.
23. Markman M, Rothman R, Hakes T, ET AL. Second-Line Platinum Therapy in Patients With Ovarian Cancer Previously Treated With Cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393.
24. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial The ICON and AGO Collaborators. *Lancet* 2003; 361:2099-106.
25. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. Pfisterer et al. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
26. Alberts A, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecologic Oncology* 2008;108:90-94.
27. E. Pujade-Lauraine et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(18S):LBA5509.
28. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998;16:3345-3352.
29. McGuire WP, Blessing JA, Bookman MA et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1062-1067.
30. Creemers GJ, Bolis G, Gore M et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996;14:3056-3061.
31. Gordon AN, Granai CO, Rose PG et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3093-3100.
32. Friedlander M, Millward MJ, Bell D et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1343-1345.
33. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Activity Gynecol Oncol* 1996;6:89-93.
34. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
35. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-2193.
36. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18: 2733-2739.
37. Cristiana Sessa, Filippo De Braud et al. Trabectedin for Women With Ovarian Carcinoma After Treatment With Platinum and Taxanes Fails. *J Clin Oncol* 2005;23:1867-1874.
38. Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A et al. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81:58-62.
39. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551.
40. Diane C. Bodurka, Charles Levenback et al. Phase II Trial of Irinotecan in Patients With Metastatic Epithelial Ovarian Cancer or Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:291-297.
41. Alan N. Gordon, John T. Fleagle et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-3322.
42. Gordon AN, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2004;95:1-8.
43. David G. Mutch, Mauro Orlando. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
44. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer Gabriella Ferrandina, Manuela Ludovisi et al. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
45. Williams C, Simeri I. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Review). Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

Síndrome de lisis tumoral

Tumoral lysis syndrome: review article

Rovelo-Lima José Eduardo,¹ García-Rodríguez Francisco Mario,² Alvarado-Silva Cristina,³ Jiménez-Villanueva Xicotencatl,⁴ Aboharp-Hassan Ziad,⁴ Sosa-Duran Erik Efrain⁵

▷ RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia oncológica. Resulta de la súbita liberación a la circulación de productos intracelulares de las células neoplásicas que saturan la capacidad renal de eliminación. Su desequilibrio sérico produce las manifestaciones clínicas y bioquímicas inherentes. Se presenta fundamentalmente en neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos de alta replicación. Es básico reconocer su presencia y estratificar a los pacientes en una categoría de riesgo que traduce la probabilidad de su aparición, espontánea o inducida por el tratamiento. El manejo óptimo es la prevención, manteniendo los pacientes en terapia intensiva, con personal oncológico capacitado y dando tratamiento con base en hiperhidratación, diuréticos, alopurinol o rasburicasa.

Palabras clave: Síndrome, lisis, tumoral, alopurinol, rasburicasa, México.

▷ ABSTRACT

The tumor lysis syndrome is an oncologic emergency, it is given for the sudden liberation to the bloodstream of the neoplastic cells contents, this saturates the renal ability for its excretion and this leading imbalance is responsible for the clinical manifestations and inherent biochemical changes. Fundamentally it appears in hematologic neoplasms and high doubling time solid tumors. It is basic to recognize it and to stratify the patients in a risk category that can predicts its presentation, spontaneous or secondary to oncologic treatment. The optimal management is the prevention, with the patients in a intensive care unit with oncologic staff with the necessary skills. The management is with hyper hydration, allopurinol or rasburicase.

Key words: Tumoral, lysis, syndrome, allopurinol, rasburicase, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral fue descrito por primera vez por Bedrna y Polcak en 1929 en pacientes con leucemia crónica; sin embargo, fue reconocido como entidad

clínica hasta 1980 a raíz de la publicación de Cohen y colaboradores, sobre las alteraciones observadas en ocho pacientes con linfoma de Burkitt en quimioterapia.¹ Al introducir el tratamiento con quimioterapia citotóxica a la práctica clínica de la oncología y la hematología se han

1Cirujano Oncólogo, Adscrito al Servicio de Oncología. Hospital General Regional N°1 Dr. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuernavaca, Morelos. México.

2Jefe de Servicio de Oncología.

3Oncólogo Médico.

4Cirujano Oncólogo.

5Médico Residente de Cirugía Oncológica.

Hospital Juárez de México, SSA. México, D. F.

Correspondencia: Dr. José Eduardo Rovelo Lima. Bosques de Durango # 7, Santa Mónica, CP 54050. Tlalnepantla, Estado de México. México D.F. Teléfono: 5365 8719. *Correo electrónico:* lalomd@gmail.com

observado varias alteraciones metabólicas importantes que se conocen como síndrome de lisis tumoral.

Este síndrome se origina por la súbita liberación de elementos intracelulares con la destrucción del tumor, y las manifestaciones clínicas aparecen al exceder la capacidad renal de excreción de varios iones y cationes, entre ellos potasio, calcio, ácido úrico, magnesio y fósforo, y su subsecuente elevación en sus concentraciones séricas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre el tema, enfatizando sus principales características de presentación, diagnóstico y manejo. Enfatizando que el mejor tratamiento para el síndrome de lisis tumoral es la prevención, empero, al presentarse el deterioro clínico y bioquímico requiere especial atención por especialistas en oncología para lograr su remisión y/o control con múltiples intervenciones terapéuticas.

▷ FACTORES DE RIESGO

Es importante mencionar que puede ocurrir de forma espontánea o por destrucción celular neoplásica, ocasionada por los tratamientos oncológicos, habitualmente en los primeros cinco días de iniciado, tales como: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia biológica (imatinib, nilotinib) e incluso esteroides, siendo este último usado como antiemético y como antineoplásico en el tratamiento de los linfomas.²⁻⁵

Los principales tumores que se han relacionado con el síndrome de lisis tumoral han sido las neoplasias hematológicas de alto grado y de importante índice de replicación, como el linfoma de Burkitt, linfomas linfoblásticos y leucemias agudas. Entre los tumores sólidos o neoplasias no hematológicas, destacan el carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (bronquiolo-alveolar), tumores germinales, mieloma múltiple, plasmocitomas solitarios, carcinoma de mama, ovario, hepatocarcinoma e incluso de la próstata.⁶⁻¹⁰

Los factores de riesgo identificados para desarrollar síndrome de lisis tumoral se enlistan a continuación:

1. Tipo de tumor: linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma difuso de células grandes, leucemia linfocítica aguda, y tumores sólidos con alto índice de replicación
2. Volumen tumoral: enfermedad voluminosa (mayor de 10 cm), deshidrogenasa láctica más de dos veces su valor normal, leucocitos totales mayor de 25 000 en tumores sólidos, metástasis hepáticas o afección de órganos intra-abdominales
3. Función renal: insuficiencia renal previa, oliguria

4. Niveles basales de ácido úrico: mayor de 7.5 mg
5. Respuesta efectiva al tratamiento citotóxico: variable

Con base en estos factores, se estratifica a los pacientes con neoplasias, en alto, intermedio y bajo riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral. Los de alto riesgo son casos con linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico y leucemia linfocítica aguda; los de riesgo intermedio son los linfomas de células grandes difusos y neoplasias de proliferaciones similares; y por último los tumores de bajo riesgo son linfomas indolentes de bajo grado y neoplasias de lenta proliferación.^{11,12}

▷ CLASIFICACIÓN

En 1993, Hande y Garrow (estudiando 102 pacientes con linfomas no Hodgkin de grado intermedio y alto) sugirieron dividir el síndrome de lisis tumoral en dos tipos, detectado clínicamente y por laboratorio únicamente. En el primer tipo los pacientes requieren tratamiento y en el segundo sólo existen alteraciones metabólicas y bioquímicas, con incremento de 25% de los valores basales de los parámetros medidos, que no necesitan intervención terapéutica; la desventaja de esta clasificación es que no toma en cuenta los pacientes con valores previamente alterados y los cambios de los primeros cuatro días de iniciada la terapia. En 2004, Cairo y Bishop propusieron una modificación a la clasificación previa; el primer grupo sin evidencia clínica ni de laboratorio del síndrome de lisis tumoral al momento de la presentación, se va a subdividir en bajo riesgo (neoplasia no hematológica, bajo volumen tumoral, baja quimiosensibilidad y cifras bajas de leucocitos y de deshidrogenasa láctica) y alto riesgo (neoplasias hematológicas, de alto grado, gran volumen tumoral, gran quimiosensibilidad, leucocitosis y cifras aumentadas de deshidrogenasa láctica). En las alteraciones de laboratorio se usan el aumento de 25% de los valores, y toma en cuenta los valores anormales que ocurren tres días antes de iniciar el tratamiento o siete días después del comienzo del mismo. En el grupo clínico se requiere la presencia de una o más de las siguientes condiciones, insuficiencia renal, arritmias/muerte súbita, y convulsiones (**Tabla 1**).¹³

▷ FISIOPATOLOGÍA

Las principales alteraciones que ocurren en el síndrome de lisis tumoral son la hiperuricemia, la hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y uremia; la hiperuricemia resulta del rápido catabolismo de ácidos nucleicos intracelulares (purinas), que son catabolizados en hipoxantina, posteriormente en xantina y finalmente en ácido úrico

Tabla 1.
 Clasificación de Cairo-Bishop

	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V
Lisis tumoral	ausente	presente	presente	presente	presente	presente
Creatinina sérica	-1.5 veces límite superior	1.5 veces límite superior	1.5-3 veces límite superior	3-6 veces límite superior	+ 6 veces límite superior	Muerte
Arritmias cardíacas	No	No requiere tratamiento	Requiere tratamiento, no urgente	Sintomático, desfibrilar y tratamiento médico	Arritmia letal, choque	Muerte
Convulsiones	No	No	Convulsión controlada con Tx	Convulsiones repetidas de difícil control	Status epiléptico	Muerte

por la enzima xantina-oxidasa; su aclaramiento se lleva a cabo en el riñón que normalmente elimina 500 mg de ácido úrico cada 24 horas.

La hiperpotasemia se da por la incapacidad del riñón de eliminar potasio liberado por las células lisadas del tumor; esta se agrava por la uremia y la falla renal que conducen a arritmias e incluso muerte súbita.

La hiperfosfatemia se da por la rápida liberación de fósforo del interior de las células neoplásicas (las cuales tienen cuatro veces más concentración de fosfatos que las células normales). El riñón inicialmente aumenta la excreción de fósforo y disminuye su reabsorción tubular, sin embargo el mecanismo de transporte se satura y aumentan los niveles séricos de fósforo, lo cual lleva a la insuficiencia renal por la precipitación de fosfato de calcio en los túbulos renales.

La hipocalcemia puede ser asintomática o sintomática; esta resulta de la hiperfosfatemia y la precipitación de cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales; cuando sobrepasa el nivel de 70, hay mayor riesgo de depósito de fosfato de calcio tanto en el riñón como en otros órganos, que secundariamente lleva a la hipocalcemia.

La uremia se da por varios mecanismos, el más común en el síndrome de lisis tumoral, es por la formación de cristales de ácido úrico secundario a la hiperuricemia o bien, por el depósito de fosfato de calcio, infiltración tumoral en el riñón, uropatía obstructiva asociada al tumor, nefropatía asociada a medicamentos o por sepsis.¹³ Hay otras entidades asociadas al síndrome de lisis tumoral, como la mielopoiesis anormal transitoria en pacientes neonatos con síndrome de Down.¹⁴

▷ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente los pacientes exhiben una gama de signos y síntomas asociadas a los trastornos metabólicos como náusea, vómito, diarrea, letargia, edema, retención hídrica, insuficiencia cardíaca, arritmias (taquicardia o

fibrilación ventricular), convulsiones, calambres, tetania, síncope, muerte súbita, sin embargo, estas manifestaciones pueden estar presentes antes del tratamiento o bien se desarrollan entre 12 y 72 horas de iniciado el mismo.

▷ DIAGNÓSTICO

Los exámenes paraclínicos empleados en el síndrome de lisis tumoral, comprenden determinaciones séricas de electrolitos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, así como azoados: urea, creatinina; además de la determinación de deshidrogenasa láctica, ácido úrico, biometría hemática y examen general de orina; también se indica un electrocardiograma, dado que se propician alteraciones por elevación del potasio sérico: onda T alta y picuda, arritmias o asistolia. Por último, debe determinarse el estado de los gases arteriales.

▷ TRATAMIENTO

Es importante considerar que esta entidad es considerada por varios autores como una urgencia oncológica, de tipo metabólico o relacionada al tratamiento antineoplásico. Cervantes y Chirivella, dividen las urgencias oncológicas en tres tipos: estructurales u obstructivas; alteraciones hormonales o metabólicas y secundarias al tratamiento.¹⁵

Como ya se mencionó, la mejor herramienta terapéutica para esta entidad es la prevención. Inicialmente deben considerarse a los pacientes con alto e intermedio riesgo para presentar lisis tumoral y comenzar su tratamiento 48 a 72 horas antes del tratamiento antineoplásico; además de identificar a los pacientes con lisis espontánea. Lo recomendado es tener al paciente en una unidad de terapia intensiva, con personal médico y de enfermería especializado en oncología, determinando pero corporal, signos vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial, presión venosa central y temperatura, además de urea) cada seis horas, antes del inicio del tratamiento

oncológico y con toma de muestras de electrolitos séricos ya mencionados, química sanguínea con deshidrogenasa láctica, electrocardiograma y examen general de orina, además de ultrasonido renal para valorar nefropatía obstructiva.

▷ LÍQUIDOS Y ALCALINIZACIÓN

Se aconseja hiperhidratar a los pacientes con base en soluciones parenterales, habitualmente de cloruro de sodio al 0.9%, a razón de 2000 mL/kg/día, o bien a tres litros por metro cuadrado de superficie corporal al día, a menos de que el paciente esté en falla renal establecida y con oliguria; forzar la uresis con diuréticos, de tipo osmótico o bien de asa, como manitol a razón de 0.5 mg/kg o furosemide 0.5-1.0 mg/kg, respectivamente, para mantener un gasto urinario mayor de 100 mL/m² de superficie corporal/hora, y determinaciones de la densidad urinaria cada ocho horas, manteniendo ésta entre 1010 mOs o mayor. Las soluciones parenterales no deben llevar potasio, calcio, ni fósforo. Cabe mencionar que a pesar de este manejo agresivo, hay pacientes que presentan el síndrome de lisis tumoral. Actualmente no se recomienda utilizar la alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio intravenoso, la cual antes se fundamentaba en que tener un pH urinario mayor de 7.0, promovía la excreción de urato (máxima solubilidad de urato con pH de 7.5).^{16,17} La hiperhidratación se recomienda para evitar la lesión renal aguda, (AKI, por sus siglas en inglés, *acute kidney injury*), que es la reducción súbita en 48 horas de la función renal por aumento en la creatinina sérica mayor de 0.3 mg/dL, o un incremento mayor de 50% o, como oliguria, a razón de menos de 0.5 mL/kg/hora por más de seis horas.^{18,19} Es importante mencionar que los pacientes que no responden a estas medidas convencionales, pueden ser candidatos a hemodiálisis.

La hiperuricemia (ácido úrico mayor de 8 mg/L o 476 micromoles/L), se maneja con alopurinol, primordialmente en pacientes con riesgo intermedio; es un medicamento análogo de la xantina, que inhibe competitivamente a la enzima xantina oxidasa, con lo que bloquea el metabolismo de xantina a hipoxantina, así como el paso final; la síntesis de ácido úrico. El alopurinol disminuye únicamente la formación de ácido úrico nuevo; no reduce el previamente formado antes de su administración, la cual es vía oral a razón de 100 mg/m² de superficie corporal/dosis cada ocho horas o 10 mg/kg/día, sin exceder 800 mg en 24 horas. Debe ajustarse esta dosis si hay insuficiencia renal y señalarse que incrementa los niveles séricos de xantina e hipoxantina. La xantina es menos soluble en la orina y se precipita

en cristales, por lo que exacerba la nefropatía previa por uropatía obstructiva. Una alternativa para inhibir la formación de ácido úrico es bloqueando la xantina oxidasa con alopurinol; con ello se promueve el catabolismo del ácido úrico a la alantoína, por la acción de la enzima urato oxidasa; la alantoína es cinco veces más soluble en la orina que el ácido úrico. La urato oxidasa es una enzima que no se encuentra en los humanos, sin embargo, existen preparaciones que la tienen por la extracción no recombinante de dicha enzima proveniente del microorganismo *Aspergillus flavus*. Recientemente se aisló el gen que la codifica, en su forma recombinante pura: rasburicasa. Ésta se utiliza en la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en la lisis tumoral, principalmente en pacientes con alto riesgo; aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para este uso, a razón de 0.15-0.20 mg/kg/día, en infusión intravenosa para 30 minutos, dos a cuatro horas antes de la quimioterapia; debe continuarse por cinco días. Sus resultados son hasta ahora alentadores, disminuyendo el ácido úrico en 83% de los casos.^{20,21}

El potasio sérico mayor de 6.0 mmol/L, o mEq/L, resulta de la destrucción masiva de células neoplásicas. Se maneja de dos formas: si el paciente está asintomático, se administra por vía rectal el sulfato de poliesterino sódico, (1g/kg con 50% de sorbitol); en los pacientes sintomáticos, se emplea insulina rápida 0.1 U/kg vía intravenosa, con infusión de glucosa a 25% a razón de 2 mL/kg.

La hiperfosfatemia, mayor de 6.5 mg/dL o 2.1 mmol/L, requiere tratamiento médico. Se suspende el aporte exógeno de este elemento, se proporcionan quelantes, como hidróxido de aluminio por vía oral o sonda nasogástrica a dosis de 50 – 150 mg/kg/día, cada seis horas; no se deben administrar infusiones de calcio. De no haber buena respuesta con estas alternativas, se deben considerar tanto la hemodiálisis como la hemofiltración.

La hipocalcemia menor de 7 mg/dL o 1.75 mmol/L, ocurre asociada de manera constante a la hiperfosfatemia. Para su tratamiento, en el paciente asintomático (ausencia de calambres, tetania, espasmos musculares, arritmias, confusión mental, delirio, convulsiones), se sugiere una conducta expectante. El tratamiento para los casos sintomáticos, es con base en gluconato de calcio intravenoso a razón de 50-100 mg/kg/dosis; esto propicia el inminente riesgo de aumentar su precipitación e incremento de falla renal.

Si el síndrome de lisis tumoral no responde a las medidas tanto profilácticas como terapéuticas y el paciente evoluciona con franco deterioro en las funciones renales, cardiovasculares o neurológicas principalmente, es señal

de su progresión que lleva a falla orgánica múltiple y la muerte.²²

▷ CONCLUSIONES

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia en el paciente oncológico; se presenta espontáneamente o bien secundario al tratamiento antineoplásico: quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, esteroides, inmunoterapia, principalmente en los tumores hematológicos, por ende se consideran como los de alto riesgo; sin embargo, hay que sospechar su posible aparición en pacientes con factores de riesgo intermedio o aún en los de bajo riesgo si en particular se presenta deterioro clínico y bioquímico compatible con el síndrome, tales como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, e hipocalcemia, junto con falla renal o complicaciones cardiovasculares, neurológicas y metabólicas.

El mejor recurso terapéutico es la prevención. Por ello, es básico que el equipo oncológico mantenga un alto índice de sospecha y conocimiento de esta entidad, para su precoz reconocimiento y manejo.

Se necesita un abordaje multidisciplinario, encabezado por los especialistas en oncología, nefrología, medicina crítica y enfermería, para garantizar óptimos resultados, preferentemente en unidades de terapia intensiva.

REFERENCIAS

1. Barquero Romero J, Fernández IC, Hernández Saez C, et al. Síndrome de lisis tumoral espontáneo en una paciente con linfoma no Hodgkin. *Anales de Medicina Interna (Madrid)* 2005;22(8):387-389.
2. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of Oncologic Emergencies. *American Family Physician* 2006;74:1873-1880.
3. Chanimov M, Koren-Michowitz M, Cohen ML, et al. Tumor lysis syndrome induced by dexamethasone. *Anesthesiology* 2006;105(3):633-634.
4. Osthaus WA, Linkerkamp C, Bunte C, Jünther B, Sumpelmann R. Case Report. Tumor lysis syndrome associated with dexamethasone use in a child with leukemia. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:268-270.
5. Sonmez M, Ovali E, Omay SB. Tumor lysis syndrome during treatment with AMN107 (Nilotinib) in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:91-92.
6. Barton JC. Tumor lysis syndrome in Non hematopoietic neoplasm. *Cancer* 1989;64:738-740.
7. Hsieh PM, Hung K-C, Chen Y-S. Case Report. Tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: cases reports and literature review. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15:4726-4728.
8. Lotfi M, Brandwein JM. Spontaneous Acute Tumor Lysis Syndrome in Acute Myeloid Leukemia? A single case report with discussion of the literature. *Leukemia and Lymphoma* 1998;29:625-628.
9. Wright JL, Lin DW, Dewan P, Montgomery RB. Case Report. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic, androgen independent prostate cancer. *International Journal of Urology* 2005;12:1012-1013.
10. Lin C-J, Hsieh R-K, Lim K-H. Fatal Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in a Patient with Metastatic, Androgen-independent Prostate Cancer. *Southern Medical Journal* 2007;100:916-917.
11. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2767-2778.
12. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heijman DF, Carroll M, Loren A, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leukemia and Lymphoma* 2006;47:877-883.
13. Cairo MS, Bishop M. Tumour Lysis Syndrome: new therapeutics strategies and classification. *British Journal of Haematology* 2004;127:3-11.
14. Abe Y, Mizuno K, Horie H, Mizutani K, Okimoto Y. Patient Report. Transient abnormal myelopoiesis complicated by tumor lysis syndrome. *Pediatrics International* 2006;48:489-492.
15. Cervantes A, Chirivella I. Oncologic Emergencies. *Annals of Oncology* 2004; 15(S4):299-306.
16. Smith GF, Toonen TR. Priary Care of the Patient with Cancer. *American Family Physician* 2007; 75(8): 1207-1214.
17. Alavi S, Arzaman MT, Abbasian MR, Ashena Z. Tumor lysis syndrome in children with Non-Hodgkin lymphoma. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006;23:65-70.
18. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36:164-76.
19. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Procedures* 2006;81:835-848.
20. Hummel M, Reiter S, Adam K, et al. Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *European Journal of Haematology* 2008;80:331-336.
21. Hummel M, Buchheidt D, Reiter S, et al. Case Report. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia -successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. *European Journal of Haematology* 2005;75:518-521.
22. Soares M, Feres GA, Salluh JIF. Systemic Inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *CLINICS* 2009;64(5):479-481.

Uso de pegfilgrastim en neutropenia secundaria a lupus eritematoso sistémico; informe de un caso

Use of pegfilgrastim in neutropenia secondary to systemic lupus erythematosus. A case report

Solís-Poblano Juan Carlos,¹ Comella-de Armas María de la Luz.²

▷ RESUMEN

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, con manifestaciones inmunológicas y clínicas heterogéneas que se caracteriza por una respuesta de auto-anticuerpos a los antígenos nucleares y citoplásmicos. La enfermedad involucra principalmente a la piel, las articulaciones, riñones, sistema nervioso y células sanguíneas. La citopenia hematológica afecta a 15% de los pacientes y su manejo tradicionalmente ha sido con esteroides e inmunosupresores con una regular respuesta. Se propone el manejo con pegfilgrastim, para obtener mejores resultados.

Caso clínico: Se informa sobre un caso clínico de LES, con manifestaciones hematológicas y buena respuesta inicial al filgrastim, pero nula respuesta en un segundo episodio en el que se administró nuevamente filgrastim; por lo se trató con pegfilgrastim, mostrando una respuesta satisfactoria.

Discusión: Existen reportes que describen el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante en la neutropenia asociada a LES con resultados notables, aunque con efectos secundarios indeseables en algunos pacientes, incluyendo daño renal irreversible. El uso de una dosis de pegfilgrastim en esta paciente mostró resultados alentadores con eventos adversos conocidos y

▷ ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease with heterogeneous clinical and immunological manifestations that is characterized by a response of auto-antibodies against nuclear and cytoplasmic antigens. SLE involves mainly the skin, joints, kidneys, nervous system and blood cells. Lupic citopenia affects 15% of patients and its management has consisted in steroids and immunosuppressors with a regular response. It is proposed its treatment with pegfilgrastim in order to get better results.

Case report: A case report of SLE with hematologic manifestations with an initial good response to filgrastim, but a bad response during a second episode that showed a satisfactory resolution with pegfilgrastim is reported.

Discussion: There are reports about the use of granulocyte colony-stimulating factor as a treatment for neutropenia secondary to SLE with a remarkable results, although with secondary effects in some patients, including irreversible renal injury. Use of one dose of pegfilgrastim in this case showed excellent results with well-known and easily manageable adverse events. It seems pegfilgrastim is a good therapeutic option in the management of lupic citopenias.

Key words: filgrastim, neutropenia; drug therapy; lupus erythematosus, systemic, Mexico.

1Departamento de Hematología

2Jefatura de Medicina Interna

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado de Puebla (ISSSTEP). Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Solís Poblano. Boulevard Díaz Ordaz N° 3906, Col. Anzures, Puebla, Pue. México. Teléfono: (222) 237 9880; teléfono celular: 045 222 393 8740.

Correo electrónico: jchemato@yahoo.com

fácilmente manejables. Al parecer, el empleo de pegfilgrastim puede ser una opción terapéutica en el manejo de la neutropenia lúpica.

Palabras clave: filgrastim, neutropenia, terapia medicamentosa, lupus eritematoso sistémico, México.

▷ INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con manifestaciones inmunológicas y clínicas heterogéneas, ya que afecta diversos órganos y sistemas. Se caracteriza por una respuesta de auto-anticuerpos a los antígenos nucleares y citoplásmicos. La enfermedad involucra principalmente a la piel, las articulaciones, riñones, sistema nervioso y células sanguíneas.¹

El LES es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos, ambientales y hormonales. Se desconoce su patogénesis precisa, aunque hay una creciente evidencia a favor de una deficiente depuración de células apoptoicas como su mecanismo central. La depuración alterada de células apoptoicas provoca necrosis secundaria con liberación de contenido intracelular y mediadores inflamatorios. Los macrófagos responden presentando auto-antígenos a las células B y T.¹

Los auto-anticuerpos patológicos son la causa primaria del daño tisular en los pacientes con LES. La producción de estos anticuerpos ocurre por medio de mecanismos complejos que comprenden cada aspecto clave del sistema inmune.²

El Colegio Americano de Reumatología actualizó los criterios diagnósticos para LES en 1997. La afección hematológica está definida por: anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor de 4000 células/mm³ en dos o más determinaciones, linfopenia menor de 1500 células/mm³ en dos o más determinaciones o trombocitopenia menor de 100 000/mm³ en ausencia de alguna causa tóxica o farmacológica.^{3,4}

El manejo de las citopenias lúpicas tradicionalmente ha consistido en el empleo de esteroides e inmunosupresores con respuestas parciales.⁵⁻⁸ El factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano ha sido empleado como un tratamiento efectivo y generalmente bien tolerado para la neutropenia debida a LES.⁹

Pegfilgrastim. El pegfilgrastim, filgrastim SD-01 o GSCF-SD01 (Neulastim®) es un factor inmunoestimulante pegilado de colonias de granulocitos de larga duración. Su mecanismo de acción es similar al del filgrastim, sin embargo, la conjugación de la citocina con una molécula ramificada de polietilenglicol (pegilación) incrementa significativamente su vida media terapéutica al reducir su depuración renal permitiendo su administración en dosis única tras cada ciclo de quimioterapia citotóxica para tumores malignos.¹⁰

Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim funcionan normalmente o mejor como lo demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica.¹⁰

Ante la irregular respuesta de las citopenias lúpicas al manejo tradicional con esteroides, inmunosupresores y filgrastim, el objetivo de este trabajo es presentar un caso con buena respuesta al pegfilgrastim.

▷ CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad a cargo del servicio de reumatología con diagnóstico de LES en 2003, con neutropenia, trombocitopenia, artralgias, anticuerpos anti-nucleares (ANA) y anti-ADN positivos.

Fue tratada con una ampolla de filgrastim subcutánea cada 24 horas por 10 dosis con objeto de corregir las citopenias, a lo que respondió favorablemente, y continuó en tratamiento con corticoesteroides: prednisona 25 mg cada 24 horas por 15 días por vía oral y posteriormente, con su progresiva reducción hasta llegar a 5 mg cada 24 horas por vía oral. Así se mantuvo hasta 2006. Posteriormente prosiguió el tratamiento con hidroxiclороquina a 200 mg cada 24 horas vía oral, calcio 500 mg cada 24

horas vía oral y danazol 100 mg cada 12 horas, por vía oral, hasta septiembre de 2007, fecha en la que la paciente refirió artralgias con predominio de rodilla derecha. Su biometría hemática (BH) mostró hemoglobina de 13.4 g/dL, leucocitos 3000/mm³, neutrófilos 900/mm³ y plaquetas 250 000/mm³. El tratamiento consistió en diclofenaco 100 mg cada 24 horas por siete días, por vía oral con lo que presentó mejoría.

En abril del 2008 su BH reportó hemoglobina 13.1 g/dL, leucocitos 2000/mm³, neutrófilos 400/mm³ y plaquetas 210 000/mm³, motivo por el cual se envió al servicio de hematología. En abril de 2008 se le indicó filgrastim 300mg subcutáneos, cada 24 horas durante 10 días.

Se presentó nuevamente a la consulta en mayo de 2008; sus resultados de laboratorio mostraron Hb 13.8 g/dL, leucocitos 1800/mm³, 400 neutrófilos y 235 000 plaquetas, por lo que se indicó una dosis única de 6 mg de pegfilgrastim, la cual se aplicó ese mismo día.

La paciente refirió dolor osteomuscular generalizado, por lo que acudió tres días después a consulta, indicándole 100 mg de diclofenaco en dosis única. La paciente refirió haber presentado fiebre durante tres días, cediendo la sintomatología al cuarto día. Tres semanas después se presenta asintomática y con los siguientes resultados de laboratorio: BHC. Hb 15.4 g/dL, leucocitos 17 800/mm³, neutrófilos 15,600/mm³, linfocitos 1400/mm³, plaquetas 141,000/mm³. QS. Glucosa 83, BUN 7, Creatinina 0.9. PFH: BT: 0.2, BD: 0.1, ALT: 201, AST: 98, FA: 254, DHL: 327.

▷ DISCUSIÓN

Existen informes previos que describieron el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante en la neutropenia asociada a LES con resultados notables, aunque con efectos secundarios indeseables en algunos pacientes, incluyendo daño renal irreversible.¹¹⁻¹⁵

El uso de una dosis de pegfilgrastim en esta paciente mostró resultados alentadores en la recuperación de la bicitopenia lúpica que fue refractaria a diez dosis de filgrastim. Adicionalmente, los eventos adversos que desarrolló la paciente fueron leves y fácilmente controlados con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Al parecer, el empleo de pegfilgrastim puede ser una opción terapéutica en el manejo de la neutropenia lúpica.

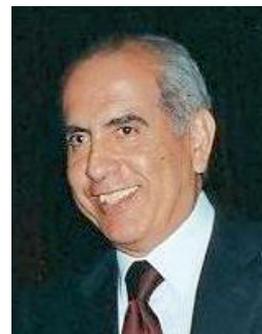
REFERENCIAS

1. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR. SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1101-1107.
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-939.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
5. Lurie DP, Kahaleh MB. Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982;9:311-314.
6. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:387-393.
7. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674-677.
8. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
9. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:82-99.
10. Pegfilgrastim (Neulastim®). Información para prescribir. Roche, S.A. de C.V. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/42043.htm Consultado el 18 de Noviembre de 2009.
11. Kondo H, Date Y, Sakai Y, Akimoto M. Effective simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy in agranulocytosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1994;46:157-8.
12. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO. Filgrastim for lupus neutropenia. *Lancet* 1994;344:1513-1514.
13. Schwab UM, Harten P, Zeuner RA, Külper M, Euler HH. G-CSF in patients with lupus-associated neutropenia and infections. *Z Rheumatol* 1996;55:174-179.
14. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153-2157.
15. Vasiliiu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol* 2006;33:1878-1880.

▷ FE DE ERRATAS

En la Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 9, Número 2, marzo-abril 2010, en la página 75 se publicó como cintillo: GAMO Vol. 8 Núm. 5, septiembre – octubre 2009 y debe decir: GAMO Vol. 9 Núm. 2, marzo – abril 2010.

In memóriam **Dr. Víctor Manuel Lira Puerto** (1941-2010)



Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo.*

*Me siento más orgulloso de la forma en que manejaste el éxito,
que por tu éxito*

Kirk Douglas

Con motivo de su fallecimiento, la Sociedad Mexicana de Oncología A.C. (SMEO) y el Consejo Mexicano de Oncología, A.C. (CMO), rinden este modesto tributo al **Sr. Dr. Víctor Manuel Lira Puerto**, destacado Médico Oncólogo, miembro distinguido de esta Sociedad, brillante Expresidente y Consejero del Consejo Mexicano de Oncología, quien falleció en la Ciudad de México el 5 de mayo de 2010.

El Dr. Lira Puerto nació en el bello y romántico Puerto de Veracruz el 17 de noviembre de 1941, donde cursó desde sus estudios elementales, hasta la carrera de medicina en la Facultad de la Universidad Veracruzana, graduándose como Médico Cirujano en julio de 1967.

Siempre se caracterizó por un intenso y permanente deseo de superación, hecho que motivó su traslado a la Ciudad de México, para realizar sus estudios de posgrado en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN-IMSS) en la especialidad de Medicina Interna de marzo de 1968 a febrero de 1970; experiencia que lo llevó a conocer el gran reto del diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico, así como el sufrimiento de los mismos, por no recibir siempre las terapias más adecuadas.

Debido a su sensibilidad, y conocedor de que para esa época no había muchos médicos especialistas en el área de la oncología médica, decidió realizar la Residencia en Oncología Médica y Radioterapia, en el Hospital de Oncología (CMO-IMSS) de 1970 a 1973, lugar en el que siempre destacó por ser un profesional estudioso, trabajador e interesado por sus pacientes.

Le cautivó el manejo y los resultados prometedores con nuevos fármacos y pudo vislumbrar el gran campo de oportunidades que habría en el conocimiento de la oncología médica, ante su inminente desarrollo; hecho que lo motivó a buscar una consolidación en su preparación como

*Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, México. Presidente SMEO 2004-2005.

Correspondencia: Camino a Santa Teresa No.1055-123. Col. Héroes de Padierna. Delegación Magdalena Contreras. México, D.F. 10700.
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

médico especialista. Como consecuencia, se desplazó a la Universidad de Wisconsin-Madison, en los Estados Unidos de Norteamérica, para realizar la Residencia de Oncología Médica, de julio de 1973 a julio de 1976, para posteriormente regresar a su siempre querido Hospital de Oncología en la Ciudad de México.

Su ejercicio profesional, experiencia y capacidad de organización, lo llevaron a ocupar la Jefatura de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social desde 1977, posición que ocupó hasta su jubilación en 2002.

Como líder natural en la oncología nacional e internacional, siempre participó apoyando en todas las actividades académicas en la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos (SMEO), hoy SMEO.

En el Consejo Mexicano de Oncología, participó como Sinodal y desempeñó distintos cargos en diferentes Mesas Directivas, hasta asumir su Presidencia durante el periodo 2002-2004, años en que se inició el proceso de certificación de los ginecólogos oncólogos por el Consejo.

Desarrolló una intensa labor de investigación clínica, reconociéndole como el pionero en manejar nuevos fármacos oncológicos en el país y siempre como figura principal como expositor en los foros nacionales e internacionales.

Su vida personal se caracterizó por su discreción, sensibilidad, respeto y afecto para con sus colegas, compañeras enfermeras, personal administrativo y autoridades hospitalarias.

Siempre estuvo pendiente de los sentimientos de sus pacientes, a quienes trató con excelencia en el terreno profesional y humano, brindando palabras de aliento e infundiendo un espíritu de lucha ante el padecimiento que enfrentaban.

Fue un ejemplar ciudadano, querido esposo, padre y abuelo amoroso, que gozaba siempre de la convivencia familiar, con amigos y colegas. Desde joven mostró gran avidez por el conocimiento y se forjó a través de muchas horas de lectura como un hombre culto, interesado por los temas universales, amante de la música clásica, en especial de la ópera, misma que lo llevó a tomar cursos avanzados, llegando a dominar el gran mundo de autores, obras y presentaciones alrededor del orbe, siendo un asistente frecuente a éstas presentaciones en diferentes partes de la unión americana y de Europa. Fue todo un gentil y elegante caballero.

Además de cultivar el intelecto y el espíritu, fue un apasionado de los deportes como el fútbol americano y el *base ball*, siendo fiel siempre a sus equipos; *Green Bay Packers* y los *Yanquis* de Nueva York, respectivamente.

Como compañero de trabajo supo dar y recibir amistad y apoyar a sus colegas en las labores cotidianas; fue un gran profesor, generoso, que siempre transmitió el conocimiento y su experiencia personal a los médicos residentes. Recibió varios reconocimientos académicos por su destacada trayectoria.

Querido y respetado Víctor: la comunidad oncológica mexicana se siente orgullosa de tu desempeño como persona y como profesional; eres ejemplo a seguir para las presentes y futuras generaciones. Tu partida fue inesperada y temprana, aún con mucho que dar, pero también con mucho que recibir de todos los que tuvimos el privilegio de conocerte, tratarte, respetarte y quererte.

Descansa en paz; has cumplido.