

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, NÚM. 3, MAYO - JUNIO 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

## EDITORIAL

Medicina basada en evidencia, el “nuevo” paradigma en la toma de decisiones

## ARTÍCULOS ORIGINALES

El silenciamiento de PTP1B disminuye la proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama

Determinación cuantitativa de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Experiencia en el Hospital Médica Sur

Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (*Pap Score*) en Cuidados Paliativos

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Laringectomía subtotal supracricoidea. La importancia del análisis histopatológico

Imagenología en la estadificación y recurrencia del cáncer cervicouterino

## CASOS CLÍNICOS

Metástasis al recto y tejido celular subcutáneo por cáncer de mama triple negativo

Rol del ultrasonido transrectal en la guía para biopsia de tumores pélvicos de origen ginecológico: utilidad en el diagnóstico de tumor primario y recurrencia tumoral

Meningioma del ala mayor del esfenoides izquierdo con extensa invasión neuronal que se presentó como tumor periorbitario



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

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

## Mesa directiva 2014 - 2015

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Presidenta

**Dr. Samuel Rivera Rivera**  
Vicepresidente

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**  
Secretario

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Tesorero

## Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz  
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous  
Dr. Germán Calderillo Ruiz  
Dra. María de Lourdes Vega Vega  
Dr. Enrique Ávila Monteverde

## Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

## Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo  
Dr. Rogelio Martínez Macías

## Asistente editorial

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](mailto:smeo@prodigy.net.mx)

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

Pedro Turbay Garrido

Mayo - Junio 2014, Vol. 13, Núm. 3

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

## 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. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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

### DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

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

### DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

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

### DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

### DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

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

## Comité editorial

### DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

### DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

### DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

### PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

### DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

### DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

### DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

### DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

### DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

### DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

### DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

### PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

### AGUILAR

Psico-Oncología

### DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

### DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

### DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

### DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

### DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

### DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

### ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-  
creas. Tubo digestivo

### DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

### QUEIJEIRO

Radioterapia

### DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

### DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### EDITORIAL

- Evidence-based medicine, the “new” paradigm in clinical decision making 141  
Francisco Javier Ochoa-Carrillo

### ORIGINAL ARTICLES

- PTP1B silencing reduces cell proliferation in primary cultures of breast cancer 144  
Karla Alejandra López-Zelada, *et al.*

- Quantitative determination of minimal residual disease by flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia 152  
Homero Rendón-García, *et al.*

- Use of ipilimumab in patients with metastatic melanoma. Experience at the *Médica Sur* Hospital 157  
José Manuel Ruiz-Morales, *et al.*

- Validation of the Survival Prognostic Index (PaP Score) in Palliative Care 162  
Benjamín Luis López-Nogales

### REVIEW ARTICLES

- Subtotal supracricoid laryngectomy. The importance of histopathological analysis 167  
Manuel García-Sánchez, *et al.*

- Imaging in cervical cancer staging and recurrence 172  
Víctor Manuel Vargas-Hernández, *et al.*

## Contenido

### EDITORIAL

- Medicina basada en evidencia, el “nuevo” paradigma en la toma de decisiones 141  
Francisco Javier Ochoa-Carrillo

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- El silenciamiento de PTP1B disminuye la proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama 144  
Karla Alejandra López-Zelada, *et al.*

- Determinación cuantitativa de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica 152  
Homero Rendón-García, *et al.*

- Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Experiencia en el Hospital *Médica Sur* 157  
José Manuel Ruiz-Morales, *et al.*

- Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (*Pap Score*) en Cuidados Paliativos 162  
Benjamín Luis López-Nogales

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Laringectomía subtotal supracricoidea. La importancia del análisis histopatológico 167  
Manuel García-Sánchez, *et al.*

- Imagenología en la estadificación y recurrencia del cáncer cervicouterino 172  
Víctor Manuel Vargas-Hernández, *et al.*

## Contents

### CLINICAL CASES

Triple-negative breast cancer metastases to the rectum and subcutaneous tissue **183**

Juan Alberto Serrano-Olvera, *et al.*

Role of transrectal ultrasound in the guidance for biopsy of pelvic tumors from gynecologic origin: usefulness in the diagnosis of primary tumor and tumor recurrence **189**

Montserrat J. Olvera-Juárez, *et al.*

Left sphenoid greater wing meningioma with extensive neural invasion presenting as periorbital tumor **195**

Marlene Salomón-Acosta, *et al.*

## Contenido

### CASOS CLÍNICOS

Metástasis al recto y tejido celular subcutáneo por cáncer de mama triple negativo **183**

Juan Alberto Serrano-Olvera, *et al.*

Rol del ultrasonido transrectal en la guía para biopsia de tumores pélvicos de origen ginecológico: utilidad en el diagnóstico de tumor primario y recurrencia tumoral **189**

Montserrat J. Olvera-Juárez, *et al.*

Meningioma del ala mayor del esfenoides izquierdo con extensa invasión neuronal que se presentó como tumor periorbitario **195**

Marlene Salomón-Acosta, *et al.*



## EDITORIAL

# Medicina basada en evidencia, el “nuevo” paradigma en la toma de decisiones

## *Evidence-based medicine, the “new” paradigm in clinical decision making*

Durante todo el proceso semiológico diagnóstico, pronóstico y terapéutico, los médicos y pacientes tomamos decisiones sobre cada aspecto clínico de la enfermedad. “Jugamos” con las probabilidades y con la responsabilidad de su mejoría sobre nuestros hombros, proponemos a nuestros pacientes llevar a cabo pruebas diagnósticas, medidas terapéuticas, procedimientos quirúrgicos y todo tipo de intervención cuya finalidad es la mejoría o curación de los mismos<sup>1</sup>. El proceso de “toma de decisiones” es un término muy amplio, que se define como el proceso de elegir una opción entre varias que dan como resultado cierto suceso. Sin embargo, la “toma de decisiones clínicas” conlleva un proceso más complejo, y mientras las tecnologías en salud siguen desarrollándose, el camino que hay que seguir se hace más tortuoso día con día<sup>2</sup>. A principios del siglo pasado, en los albores de la medicina científica, los médicos poseían un rango estrecho de posibilidades diagnósticas, algunas pruebas de laboratorio muy generales y tratamientos, los cuales muchos de ellos, eran poco efectivos. A medida que el conocimiento en la fisiología y en la fisiopatología de la enfermedad ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, así como nuestra habilidad para alterar el curso natural de la enfermedad; la dificultad en muchas ocasiones para la toma de decisiones clínicas también se ha incrementado<sup>2</sup>. Pero eso no es todo, muchas veces contamos con terapias curativas, pero en muchos padecimientos como en los oncológicos, las opciones terapéuticas no consiguen la cura de nuestros pacientes y además contemplan análisis de costo, uso de recursos e impacto en la calidad de vida; lo que dificulta aún más llevar a cabo estas decisiones con los pacientes<sup>2</sup>.

Se han llevado a cabo de manera muy extensa, estudios de investigación enfocados a conocer los aspectos cognitivos que tienen influencia en la toma de decisiones de los médicos.

El proceso de toma de decisiones clínicas ha sufrido una importante evolución a través del tiempo, uno de los modelos que ha prevalecido es el de “decisiones clínicas surrogadas”, en donde el médico es el que principalmente toma las decisiones clínicas y el rol del paciente es meramente expectante y de sumisión. En la actualidad, este término es ampliamente tratado en situaciones en donde el paciente no puede tomar decisiones por situaciones médicas o psiquiátricas y se refiere al poder que un tercero adopta para la toma de decisiones clínicas. A medida que la expectativa de vida avanza y la prevalencia de padecimientos crónico-degenerativos lo hace paralelamente, nos enfrentaremos cada vez más a situaciones de este tipo<sup>3,4</sup>.

De ahí se ha ido migrando hasta llegar a la “toma de decisiones clínicas compartidas” en donde el médico y su paciente tienen a la mano la mejor evidencia científica y toman decisiones con una muy estrecha comunicación<sup>3,4</sup>.

El desarrollo de la “experiencia clínica” por otro lado, ha sido tratada en la teoría del “modelo de competencias conscientes de 4 etapas” popularizado por la Organización Internacional de Entrenamiento Gordon de Estados Unidos. Cualquier médico en formación debe de llevar un proceso de capacitación para llevar a cabo cualquiera de las actividades del quehacer médico, aún la más sencilla, ya que al inicio no tiene la capacidad de llevarla a cabo<sup>5</sup>. Conforme el médico inicia su práctica clínica requiere procesos de aprendizaje consciente en la segunda etapa, que le permite

\* Autor para correspondencia: División de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología de México. Av. San Fernando, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: (5255) 5568 5013. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

adquirir el conocimiento y las habilidades para llevarlas a cabo de manera regular. Una vez que el médico ha adquirido esas destrezas, puede ser examinado en su competencia; sin embargo en esta etapa, sólo es posible que el médico en formación lleve a cabo la tarea con un alto grado de atención y concentración. En esta segunda etapa, el médico es “competente consciente” para llevar a cabo esas tareas en donde se ha adiestrado. Durante algún tiempo, el médico seguirá practicando estas habilidades recién adquiridas y empezará a llevarlas a cabo de manera “automática”, sin prescindir de un alto nivel de concentración. En este momento, el médico se encuentra en etapa uno, conocida como “competencia inconsciente”. El médico durante su práctica clínica puede pasar de la etapa 2 a la etapa uno cuando se presentan situaciones de error en el desempeño de estas habilidades<sup>5</sup>. La experiencia clínica a medida que se va consolidando permite al médico identificar situaciones clínicas complejas y tomar decisiones prontas y acertadas.

La experiencia clínica requiere de información científica sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las distintas patologías que el médico maneja. Estar al día y procesar la totalidad de la información científica que se genera continuamente es una tarea imposible. Estudios indican que en la actividad médica, domina la toma de decisión basada en etapa uno, donde las habilidades han sido consolidadas, y los médicos se sienten más confortables. Cada vez que se enfrentan a una situación desconocida en ese cúmulo de conocimientos, la etapa 2 inicia nuevamente<sup>5</sup>. Es muy importante recalcar que cuando tenemos el paciente frente a nosotros, se generan preguntas clínicas que en muchas ocasiones no son contestadas por no tener los elementos en ese momento. La etapa uno sirve para tomar decisiones en las cuales el tiempo es un factor primordial, por ejemplo, para salvar la vida del paciente y la etapa 2 sirve para continuar adquiriendo conocimientos y ganando experiencia clínica<sup>5</sup>.

Integrar evidencia científica a la experiencia clínica no es tarea sencilla. Se publican tan sólo en Medline alrededor de 440,000 documentos científicos cada año, lo que representa un total de 2.8 millones de páginas y un aumento del 46% anualmente de 1994 a 2001. Se estima que 14,000 revistas médicas publican en la actualidad, pero no todas tienen criterios estrictos para evaluar la calidad metodológica de los documentos, así como la originalidad de la investigación<sup>6</sup>.

### **Medicina basada en evidencia (MBE) como cambio de paradigma en la toma de decisiones clínicas**

David Sackett, en ese entonces investigador del centro de MBE de la Universidad de Oxford, definió en 1996 a la MBE como “el uso juicioso, explícito y concienzudo de la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones clínicas acerca del cuidado de los pacientes”. Esto supone la integración de la mejor experiencia clínica individual con la evidencia científica de mejor calidad originada por investigación sistematizada<sup>7</sup>. La experiencia clínica es referida como la competencia y el juicio que los trabajadores de la salud adquieren de manera individual a través de la labor clínica, lo que se refleja en mejores diagnósticos y tratamientos, y en un mejor nivel de atención en salud<sup>7</sup>.

La mejor evidencia científica disponible se requiere para responder preguntas de investigación a través de protocolos que siguen el método científico y que tienen una adecuada validez interna y externa, con la integración de investigación básica y centrada en los pacientes. Por lo tanto, cuando queremos saber si una prueba diagnóstica es útil para diagnosticar o descartar cierto padecimiento, es indispensable contar con estudios diseñados para evaluar la precisión de la prueba diagnóstica y de esta manera conocer la probabilidad con la que un resultado positivo predice con certeza la condición patológica. Por otro lado, las intervenciones terapéuticas deben ser evaluadas rigurosamente con la finalidad de conocer el impacto que tiene su administración en el paciente (seguridad), así como el beneficio (eficacia) sobre los resultados en salud relevantes para el médico y para el paciente. Se publican más de 30,000 estudios clínicos controlados cada año a nivel mundial, por ello es imposible mantenerse actualizado con la información que estos nos brindan<sup>6</sup>. Otro aspecto importante es la necesidad de llevar a cabo la lectura crítica de los estudios clínicos publicados, debido a que no todos los comités editoriales de revistas revisadas por pares pueden hacer una evaluación metodológica exhaustiva para decidir si un estudio se publica o se rechaza. Esto favorece la publicación de estudios clínicos cuya metodología contiene un alto riesgo de sesgos, por lo que las conclusiones del mismo pueden estar equivocadas<sup>8</sup>. Además de lo imposible que resulta para los clínicos leer esa enorme cantidad de información que se genera, hay que contar con un adiestramiento para leer críticamente la literatura y ciertos conocimientos en metodología de la investigación y bioestadística.

El médico británico Archivald Cochrane fundó lo que sería la piedra angular de la MBE, al sugerir la creación de una base de datos donde todos los estudios clínicos controlados fueran clasificados y guardados, para que de esta manera los médicos y otros profesionistas de la salud pudieran consultarlos. Puntualizó la importancia de mejorar la calidad de la atención clínica tomando decisiones basadas en la evaluación de eficacia y seguridad de los medicamentos<sup>9</sup>. El trabajo del profesor Cochrane dio como resultado en la década de los 80's la fundación de la Colaboración Cochrane Internacional como organización sin fines de lucro que aglomera profesionales de la salud, investigadores y pacientes con la misión de desarrollar reportes científicos que concentren la mejor evidencia científica para auxiliar en la toma de decisiones.

Al inicio de la década de los 90's se da un impulso importante a otro instrumento que se situará como pieza clave en la “toma de decisiones basadas en evidencia”, las Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (GPC)<sup>10</sup>. El reporte del Instituto Nacional de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés)<sup>11</sup> define a las GPC como “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas”. Las GPC nos ayudan a cerrar la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones por parte de profesionales de la salud y pacientes. También pueden ayudar a desarrolladores de políticas públicas y administradores para efficientar el uso de recursos y decidir sobre las tecnologías en salud más apropiadas. Desde hace más de 20 años, los países desarrollados han adoptado las GPC en su toma de

decisiones y han trabajado fuertemente en el desarrollo de mejores metodologías y clasificaciones para poder contar con GPC confiables. Las Sociedades y Academias Médicas en todo el mundo, generan una gran cantidad de documentos basados en evidencia cada año e invierten una gran cantidad de recursos en su implementación y difusión. Por ello, los programas de Consensos Formales han sido gradualmente abandonados para dar paso al desarrollo de las GPC. Sin embargo, las GPC no son recetas de cocina y el criterio y experiencia médica siguen siendo fundamentales en el trabajo clínico cotidiano y en la práctica de una medicina científica e individualizada.

Derivado de la importancia que a nivel mundial tiene la MBE, me permito presentar una serie de 3 artículos de revisión sobre estos temas con la finalidad de proponer entre nuestro gremio, el adquirir el compromiso de generar documentos para el manejo de padecimientos oncológicos que cumplan con estos fundamentos y estándares internacionales, y de esta manera sigamos ocupando un papel preponderante como líderes de opinión entre el gremio médico.

**Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo\***

Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando No 22 Tlalpan  
(INCan), México D.F., México  
*Correo electrónico:* ochoacarrillo@prodigy.net.mx

## Referencias

1. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. Cambridge; University Press: 2001.
2. Thomas SA, Wearing AJ, Bennett MJ. Clinical decision making for nurses and health professionals. Sydney; WB Saunders/ Ballie`re Tindall; 1991.
3. Higgs J, Jones M, Loftus S, et al. Clinical Reasoning in the Health Professions. 3rd Ed. Amsterdam: Elsevier-Butterworth-Heinemann; 2008.
4. Chapman GB. The psychology of medical decision making. In: Koehler DJ, Harvey N (eds). Blackwell handbook of judgment and decision making. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2004. p. 585-604.
5. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, et al. How clinical decisions are made. Br J Clin Pharmacol 2012;74(4):614-620.
6. Druss BG, Marcus SC. Growth and decentralization of the medical literature: implications for evidence-based medicine. J Med Libr Assoc 2005;93(4):499-501.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312(7023):71-72.
8. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group. Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
9. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972. Reprinted in 1999 for Nuffield Trust by the Royal Society of Medicine Press, London.
10. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318(7183):593-596.
11. Institute of Medicine. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

## El silenciamiento de PTP1B disminuye la proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama

Karla Alejandra López-Zelada<sup>a,\*</sup>, Julio César Garibay-Díaz<sup>a</sup>, Elizabeth Escobar-Arriaga<sup>b</sup>, Eucario León-Rodríguez<sup>c</sup>, Roberto de la Peña-López<sup>b</sup>, José Esparza-López<sup>d</sup> y María de Jesús Ibarra-Sánchez<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Residencia del Tercer Año de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

<sup>c</sup>Jefatura del Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

<sup>d</sup>Doctorado en Ciencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Investigación en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

<sup>e</sup>Doctorado en Ciencias, Universidad de McGill. Investigación en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

PTP1B; Proliferación celular; Cáncer de mama; México.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos. Hasta la fecha sólo algunos marcadores moleculares están validados como factores pronósticos y predictivos. PTP1B es una fosfatasa, la cual ha sido implicada en la regulación positiva de algunas vías de señalización en cáncer, entre ellas la vía de Her2. Estudios previos han demostrado una regulación positiva de PTP1B sobre la expresión de Her2. A pesar de esto, el mecanismo que ejerce PTP1B sobre Her2 aún no está bien establecido, asimismo se desconocen los efectos biológicos que esta modulación positiva conlleva.

**Objetivo:** Evaluar el papel del silenciamiento de PTP1B en la proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama.

**Materiales y método:** Se realizaron ensayos de proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama, en los cuales se silenció PTP1B mediante la transfección de plásmidos pGFP-V-RS, que contienen shRNAs para PTP1B.

**Resultados:** El silenciamiento de PTP1B confiere una menor capacidad de proliferación celular, esto sugiere una menor capacidad de desarrollo de metástasis, en cultivos primarios de cáncer de mama.

\* Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga N° 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: 5487 0900, ext. 2255, 4481. Fax: 5485 3741. Celular: 555412 6850. Correo electrónico: l.karlita@hotmail.es (Karla Alejandra López-Zelada).

**Conclusión:** El silenciamiento de PTP1B se asocia a una menor capacidad de proliferación celular, lo cual puede deberse a la regulación negativa de Her2. Estos resultados sugieren que PTP1B puede ser un marcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama, lo cual justificaría la realización de estudios basados en la inhibición de esta fosfatasa, para desarrollar blancos moleculares específicos.

#### KEYWORDS

PTP1B; Cell proliferation; Breast cancer; Mexico.

#### PTP1B silencing reduces cell proliferation in primary cultures of breast cancer

##### Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common neoplasm in women and the second leading cause of cancer-related death in spite of diagnostic and therapeutic advances. To date, only a few molecular markers have been validated as prognostic and predictive factors. PTP1B is a phosphatase that has been implicated in some cancer signaling pathways upregulation, including the Her2 pathway. Previous studies have demonstrated positive PTP1B regulation on the expression of Her2. However, the mechanism exerted by PTP1B on Her2 is not yet well established, and the biological effects that this positive modulation entails are not known as well.

**Objective:** To assess the role PTP1B silencing on cell proliferation in primary cultures of breast cancer.

**Materials and method:** Cell proliferation assays were performed in primary cultures of breast cancer, where PTP1B was silenced by transfecting pGFP-V-RS plasmids containing shRNAs for PTP1B.

**Results:** PTP1B silencing confers a reduction in cell proliferation capacity, which suggests a decrease in the ability to develop metastasis in primary cultures of breast cancer.

**Conclusion:** PTP1B silencing is associated with a decrease in cell proliferation capacity, which may be due to Her2 negative regulation. These results suggest that PTP1B may be a prognostic and predictive marker in breast cancer, which would warrant the conduction of studies based on the inhibition of this phosphatase in order to develop specific molecular targets.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. A nivel mundial, se presentaron para el año 2008, 1.38 millones de casos nuevos (22.9% del total de neoplasias reportadas) y 458,000 muertes (10.9% del total de neoplasias reportadas) debidas a cáncer de mama, lo cual la ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en el género femenino, después del cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia a nivel mundial, varían desde 19.3 casos por 100,000 mujeres en el este de África a 89.7 casos por 100,000 mujeres en el oeste de Europa. Los datos publicados por la Sociedad Americana de Cáncer en el 2013 ubican al cáncer de mama como la neoplasia más común en mujeres, lo cual representa el 29% del total de neoplasias reportadas. En Estados Unidos de América (EUA), el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina, lo cual representa el 14% del total de muertes por cáncer, con 39,620 muertes por cáncer en un año<sup>2</sup>.

En México, los registros epidemiológicos muestran, que el número de nuevos casos reportados de cáncer de mama van en aumento, así como la tasa de mortalidad por esta causa.

Actualmente ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres mayores de 25 años. En el año 2008 se reportaron 14,000 casos, lo cual representó el 21% del total de neoplasias reportadas en este género. También se presentaron para esa fecha un total de 5,000 muertes (13% del total de neoplasias reportadas) por cáncer de mama al año<sup>1</sup>. A pesar de los datos mencionados anteriormente, la tasa de mortalidad ha cambiado en los últimos años gracias al avance en el tamizaje, diagnóstico temprano y tratamiento del cáncer de mama, lo cual ha permitido una mayor supervivencia para estas pacientes.

Los factores pronósticos de mayor relevancia para el cáncer de mama son: el tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos axilares<sup>3</sup>. La supervivencia a 5 años para las pacientes con tumores pequeños y sin metástasis ganglionares varía entre un 85%-92%, mientras que para las pacientes con metástasis ganglionares, esta supervivencia puede disminuir hasta un 40%-80%<sup>4,6</sup>. El estudio morfológico de dicha neoplasia también aporta parámetros pronósticos de relevancia como lo son el grado de diferenciación y su clasificación histológica<sup>5</sup>.

En la última década se han investigado más de 100 marcadores pronósticos para cáncer de mama; a pesar de esto,

son pocos los marcadores caracterizados y validados<sup>5</sup>. Entre los distintos marcadores pronósticos se encuentran onco-genes como *her2/neu*, *ciclina D1*, cuya amplificación o sobreexpresión se relaciona con mayor agresividad tumoral y genes supresores como el gen *p53*, con funciones indispensables en el control del ciclo celular y cuya alteración se asocia a neoplasias más agresivas<sup>7,8</sup>. Los marcadores pronósticos y predictivos para el cáncer de mama son: los receptores de estrógenos (ER), los receptores de progesterona (PR) y el receptor Her2. Los estudios publicados sobre los genes *her2/neu* y *p53* les confieren valor pronóstico para el intervalo libre de enfermedad y supervivencia global, asimismo, les otorga valor predictivo indispensable en la terapia neo y adyuvante. Ambos marcadores se han relacionado con mala respuesta al tratamiento con tamoxifeno, inhibidores de aromatasas y regímenes específicos de quimioterapia<sup>7,8</sup>.

El estudio de las bases moleculares del cáncer ha conducido a la identificación de distintos oncogenes relacionados con los procesos biológicos como la proliferación y diferenciación celular. Las alteraciones descubiertas en estos oncogenes influyen en el comportamiento de algunas neoplasias, uno de los oncogenes más estudiados es *her2/neu/erbB2*. Este oncogén pertenece a la familia de receptores Her/ ErbB, que también incluye al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/Her1/ErbB1), ErbB-3 (Her3) y ErbB-4 (Her4), los cuales pueden formar homo o heterodímeros<sup>9</sup>. Esta familia la constituye receptores de factores de crecimiento transmembranales tipo I, que funcionan activando cascadas de señalización intracelular en respuesta a señales extracelulares. Estas proteínas están estructuralmente conformadas por un dominio extracelular, uno transmembranal y otro intracelular. El dominio intracelular posee actividad de cinasa de tirosina. Después de la unión del ligando a su dominio extracelular, los receptores de la familia Her sufren dimerización y posteriormente autofosforilación de varios residuos de tirosina, de su dominio intracelular, que sirven de anclaje para varias moléculas de señalización intracelular, que conducen a diversos procesos biológicos<sup>10</sup>.

Los estudios publicados indican que la sobreexpresión del gen *her2/neu/erbB2* se detecta en un 20%-30% de los casos de cáncer de mama<sup>9,11-13</sup>. Slamon et al. describió por primera vez, que la amplificación del gen *her2/neu/erbB2* en cáncer de mama se asocia con un menor intervalo libre de enfermedad y menor supervivencia, esto le confiere a dicho gen un papel pronóstico en esta enfermedad<sup>14</sup>. Posteriormente, se publicaron varios estudios en los que se ha confirmado la relación entre la amplificación o la sobreexpresión del gen *her2/neu/erbB2* y un mal pronóstico en cáncer de mama<sup>15</sup>. Se encuentra bien establecida la relación entre la sobreexpresión de *her2/neu/erbB2* y otros factores pronósticos como: tamaño tumoral, alto grado tumoral, receptores hormonales negativos, estadio de la enfermedad, alto índice de proliferación celular<sup>16</sup> y DNA aneuploide o tetraploide<sup>11,17-19</sup>. Sin embargo, la importancia de este oncogén no se limita a la estratificación de las pacientes en distintas categorías de riesgo, sino también es de vital importancia en la toma de decisiones terapéuticas<sup>20</sup>. Algunos trabajos experimentales revelaron la capacidad de inducir cáncer de mama en ratas, mediante la activación específica y selectiva de Her2; así como la posibilidad de inhibir el crecimiento tumoral mediante el tratamiento con anticuerpos específicos anti-Her2<sup>21,22</sup>. En base a estos estudios, Her2 se convirtió en

un blanco terapéutico prometedor para el cáncer de mama<sup>23,24</sup>. Estudios posteriores comprobaron que, con la utilización de un anticuerpo diseñado en contra del dominio extracelular del receptor Her2, trastuzumab, se producía la inhibición de dicho receptor, lo cual permitió que este medicamento fuera el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de cáncer de mama con expresión de Her2<sup>10,20</sup>. Existen estudios que han comprobado la eficacia y la seguridad del trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, adyuvante y en la enfermedad metastásica de cáncer de mama con expresión de Her2<sup>11,20,23,25-27</sup>.

La fosforilación de proteínas en residuos de tirosina es una de las modificaciones postraduccionales más importantes que las células utilizan para regular las respuestas celulares. La regulación del estado de fosforilación en las proteínas es importante para procesos biológicos como la proliferación, diferenciación, migración y muerte celular. Dicho proceso también representa un punto de control para la integración de señales extracelulares y su posterior conversión en respuestas celulares<sup>28,29</sup>.

Los niveles de fosforilación de proteínas en residuos de tirosina se encuentran controlados por la acción coordinada de 2 tipos de enzimas llamadas: proteínas cinasas de tirosina (PTK, por sus siglas en inglés *protein tyrosine kinase*) y las proteínas fosfatasa de tirosina (PTP, por sus siglas en inglés *protein tyrosine phosphatase*)<sup>29</sup>. Las PTK's son las encargadas de añadir un grupo fosfato sobre residuos de tirosina de proteínas, dicho proceso produce un cambio estructural y promueve la interacción entre proteínas de las diferentes cascadas de señalización celular. A su vez, la acción de las PTK's es regulada por la acción de las PTP's, dichas proteínas se encargan de quitar un grupo fosfato de un residuo de tirosina de una proteína. Cuando se produce una alteración entre el balance normal de la actividad de las PTK's y PTP's, se provoca una fosforilación aberrante de residuos de tirosina, lo cual ha sido relacionado con la etiología de varias enfermedades entre las cuales se encuentra el cáncer<sup>28,30-33</sup>.

El genoma humano codifica 107 PTP's, las cuales pertenecen a la superfamilia de las fosfatasa, siendo estructuralmente diversa, con efectos tanto estimulatorios como inhibitorios<sup>31,34-37</sup>. Las PTP's se dividen en 2 tipos: receptores y no receptores. Las PTP's contienen un dominio catalítico con una secuencia consenso conservada en todas las PTP (VHCSAGxGR[T/S]G), esta secuencia está flanqueada por diferentes dominios que regulan tanto la actividad como la localización de la enzima. El dominio catalítico contiene aproximadamente 280 aminoácidos y presenta un residuo de cisteína conservado que es necesario para la actividad catalítica. La defosforilación de los sustratos ocurre con alto grado de especificidad, a través de un mecanismo de 2 pasos que consiste en la formación de un intermediario que se forma a través de un enlace covalente de fosfato-PTP que subsecuentemente se hidroliza<sup>34,38</sup>. La función principal de las PTP's es revertir la acción de fosforilación de las PTK's. Sin embargo, las PTP's también pueden potenciar acciones de las PTK's; de este modo se aumentan las señales mitogénicas conduciendo a transformación y proliferación celular<sup>39</sup>.

Las primeras fosfatasa del tipo no receptor identificadas fueron PTP1B (PTPN1) y TC-PTP (PTPN2)<sup>40</sup>. PTP1B es una proteína que fue purificada de la placenta humana, se encuentra localizada en el cromosoma 20 específicamente en la región q13.1-q13.2<sup>35,37,41,42</sup>. Esta enzima está formada por

435 aminoácidos con un peso de 50 kDa, contiene un dominio catalítico de 37 kDa hacia su extremo N-terminal, que está flanqueado por 2 dominios ricos en prolina y un dominio en el C-terminal que le permite el anclaje de la enzima a la cara citoplasmática del retículo endoplásmico<sup>41,43</sup>. La actividad catalítica de esta enzima está controlada por su localización en la superficie del retículo endoplásmico, ya que esto restringe su acceso a ciertos sustratos<sup>44-46</sup>. También existen otros mecanismos que regulan la actividad de PTP1B, como son: oxidación, fosforilación, sumoilación y proteólisis<sup>47-49</sup>.

Varios estudios han demostrado que PTP1B juega un papel importante en la señalización de las vías metabólicas y que puede ser un posible blanco terapéutico para la diabetes mellitus, la obesidad y otros desórdenes metabólicos asociados, ya que esta proteína participa en la regulación negativa de la señalización de los receptores de la insulina y la leptina<sup>40,50,51</sup>. Elchebly et al. demostró que la delección del gen *ptn1* en ratones causa hipersensibilidad a la insulina y que además, esto está asociado con un incremento de la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y sus sustratos primarios<sup>50</sup>. PTP1B puede inhibir la señalización de otras PTK's como los receptores de PDGF y HGF, mientras que la sobreexpresión de PTP1B en fibroblastos inhibe la transformación por oncogenes que incrementan la fosforilación de tirosinas incluyendo Her2, Src, Bcr-Acl, Crk y Ras<sup>47,52</sup>. Esta enzima también es importante para la activación de las GTPasas de Rac y Ras, enzimas que están asociadas con incremento de la proliferación y motilidad celular. Además PTP1B puede activar a Src mediante defosforilación de la tirosina 527 (Y527)<sup>36,46,49,53,54</sup>. También se ha demostrado que la ganancia o amplificación de la región del cromosoma 20q13, sitio en el cual está localizada PTP1B, está asociada con pobre pronóstico en cáncer de mama. La sobreexpresión de algunas fosfatasa como la PRL-3, se han asociado con una menor supervivencia libre de progresión en cáncer de mama ganglios positivos, lo cual juega un papel pronóstico en este tipo de pacientes<sup>55,56</sup>. Sin embargo, estos datos contradicen lo que inicialmente se propuso con respecto a las propiedades antioncogénicas de estas fosfatasa, a través de la regulación negativa de la actividad de las PTK's.

Datos recientemente reportados han demostrado que estas fosfatasa se encuentran involucradas en la regulación positiva de algunas vías de señalización en cáncer. PTP1B es un regulador positivo de la señalización de Ras, lo cual se demostró en fibroblastos deficientes de PTP1B<sup>57,58</sup>. Estudios recientes han demostrado que PTP1B participa en la vía de Her2 en la iniciación de la tumorigénesis en cáncer de mama. La inhibición de la expresión de PTP1B se asoció con la disminución de la fosforilación de Erk, sugiriendo de esta forma su participación en la génesis de tumores mamarios<sup>57,59,60</sup>. Julien et al. en el año 2007, demostró en modelos murinos que sobreexpresan Her2, que la delección del gen *ptn1* producía un retraso en el desarrollo de tumores mamarios y resistencia para el desarrollo de metástasis pulmonares<sup>59</sup>. Estos resultados también fueron observados por Bentires-Alj y Neel, quienes demostraron que la deficiencia homocigota de PTP1B en modelos murinos, retrasa o impide el desarrollo de tumores mamarios, principalmente aquellos asociados a Her2<sup>60</sup>. Por otro lado, Soysal et al. evaluó recientemente la expresión de PTP1B en tejido de pacientes con cáncer de mama, analizaron un total de 1,402 muestras y demostraron que el 49% de las pacientes presentaban

expresión positiva de PTP1B. Asimismo, correlacionaron esta expresión de PTP1B con algunos factores de mal pronóstico ya establecidos, encontraron que existe una tendencia a tener mayor expresión de PTP1B en pacientes Her2 positivo (53% de expresión de PTP1B en pacientes Her2 positivo); sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa. La expresión de PTP1B está asociada de manera significativa con la expresión de receptores de estrógenos (50.7% de expresión de PTP1B en pacientes con receptores de estrógenos positivos), esta expresión positiva de PTP1B también está asociada con los subtipos moleculares luminal B Her2 positivo y basaloides (53.9% expresión de PTP1B en luminal B Her2 positivo y 37.9% expresión de PTP1B en el subtipo basaloides). Asimismo, demostraron que la expresión de PTP1B es un factor pronóstico independiente de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama<sup>61</sup>.

Estudios recientes en nuestro laboratorio demostraron que la sobreexpresión de PTP1B en cantidades crecientes se correlaciona con un aumento progresivo de la expresión de Her2 y que dicho proceso es independiente de la transcripción y amplificación del gen *her2/neu/erbB2*. Se demostró que PTP1B regula positivamente la expresión de Her2 en cultivos primarios de cáncer de mama. El posible mecanismo propuesto para explicar el incremento de Her2 es la disminución de los niveles de la ligasa de ubiquitina Cblb, mediada por la sobreexpresión de PTP1B. Sugiriendo un menor recambio del receptor Her2 con su consecuente acumulación. Por otra parte, se demostró que la sobreexpresión de PTP1B contribuye a una mayor agresividad tumoral, en términos de mayor proliferación y migración celular. A pesar de esto, el mecanismo que ejerce PTP1B sobre Her2 aún no está bien establecido<sup>62</sup>. Tomando en cuenta los datos antes mencionados, buscamos demostrar que el silenciamiento de PTP1B produce el efecto contrario a su sobreexpresión en cuanto a la regulación de Her2, de comprobar dicho efecto, PTP1B tendría una utilidad importante como factor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama. Razón por la cual el objetivo principal de este estudio es evaluar el papel del silenciamiento de PTP1B sobre la expresión de Her2 y las implicaciones que este mecanismo tiene sobre procesos biológicos, como la proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama.

## Materiales y método

### Cultivo de células de cáncer de mama

Los cultivos celulares MBCD3 y MBCD23 fueron generados en el laboratorio a partir de biopsias derivada de una mastectomía radical (protocolo aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", referencia 159). Las células fueron sembradas en RPMI (Gibco, Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, California, USA) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) más antibióticos y antimicóticos a 37°C, en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

### Purificación de plásmidos

Los plásmidos utilizados fueron pGFP-V-RS control (sh scramble) y 4 diferentes pGFP-V-RS shRNA para PTP1B con las siguientes secuencias:

- 5'ACGAGGACCATGCACTGAGTTACTGGAAG3'
- 5'TTACCTCTGCTACAGGTTCTGTCAA3'
- 5'CCTTCTGTCTGGCTGATACCTGCCTCTTG3'
- 5'GCGCTTCTCCTACTGGCTGTGATCGAA3'

Se purificaron por Maxiprep con el kit QIAGEN de acuerdo al protocolo del fabricante. Brevemente, 500 mL de cultivo de bacterias se centrifugó a 6,000 RPM por 15 minutos, se retiró el sobrenadante y se resuspendieron las bacterias en 10 mL de buffer P1. Se adicionó 10 mL de buffer P2, se agitó por inversión y se dejó incubar por 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó 10 mL de buffer P3 y se incubó por 20 minutos a 4°C. Se centrifugó a 10,000 RPM por 30 minutos a 4°C. Se removió el sobrenadante y posteriormente la columna QIAGEN se equilibró con buffer QBT. El sobrenadante se colocó en la columna QIAGEN para permitir la entrada de la resina por flujo de gravedad. Se lavó con buffer QC. Posteriormente se eluyó el DNA con buffer QF. Se precipitó el DNA con isopropanol, se mezcló y se centrifugó inmediatamente a 10,000 RPM durante 30 minutos a 4°C. Se decantó el sobrenadante. Seguidamente se lavó el pellet de DNA con 5 mL de etanol al 70% y se centrifugó a 10,000 RPM por 10 minutos. Se decantó nuevamente el sobrenadante y se secó al aire libre por 5-10 minutos, se redisolvió el DNA en un volumen de agua libre de RNAsas y finalmente, se cuantificó el DNA por medio de espectrofotometría (DU-65, Beckman Coulter, Pasadena, California, USA).

### Transfección de Sh-RNAs

Las células MBCD3 y MBCD23 positivas para PTP1B, se transfectaron mediante el protocolo de LipofectAMINE Plus Reagent. Las células se sembraron en placas de 6 pozos a una densidad de 10,000 cél/cm<sup>2</sup>. Una hora antes de la transfección se cambió el medio a las células, utilizando medio libre de antibiótico y SFB. Se colocó 1 o 2 µg totales de DNA de los plásmidos pGFP-V-RS sh control o los 4 pGFP-V-RS shRNAs para PTP1B con el Plus Reagent en un tubo Eppendorf®, se diluyó en medio libre de suero y antibióticos. Se dejó dicha mezcla durante 15 minutos incubando a temperatura ambiente. Después, se realizó una mezcla de 4 µl de lipofectamina y 96 µl de medio libre de antibiótico y se colocó en un tubo Eppendorf®. Posteriormente, se mezcló el contenido de ambos tubos y se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente. Al finalizar dicho procedimiento se colocó en cada plato de cultivo y se incubó por 48 horas. Para expresión estable de los shRNAs se seleccionó con 5 µg/mL de puomicina.

### Proliferación celular

Se realizaron ensayos de proliferación celular, para lo cual se sembraron 3,000 cél/cm<sup>2</sup> en placas de 48 pozos (Corning, NY, USA) en medio RPMI suplementado con 10% de SFB. Después de la siembra celular, éstas se cultivaron durante 6 días a 37°C con una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se fijaron con glutaraldehído al 1.1% durante 20 minutos, después se dejaron en PBS durante 20 minutos los días 0, 2, 4 y 6. Al completarse los 6 días se procedió a teñir las placas con cristal violeta durante 20 minutos. Seguidamente se lavaron con agua las placas para retirar el exceso del colorante. Una vez completado dicho proceso, se solubilizó el

colorante en 400 µl de ácido acético al 10% durante 20 minutos. Por último, la absorbancia se midió a 595 nm en un lector de microplaca (Opsys MR, Dynex Technologies, Chantilly, VA, USA). Los resultados se expresaron como el incremento de la densidad óptica con respecto al día cero.

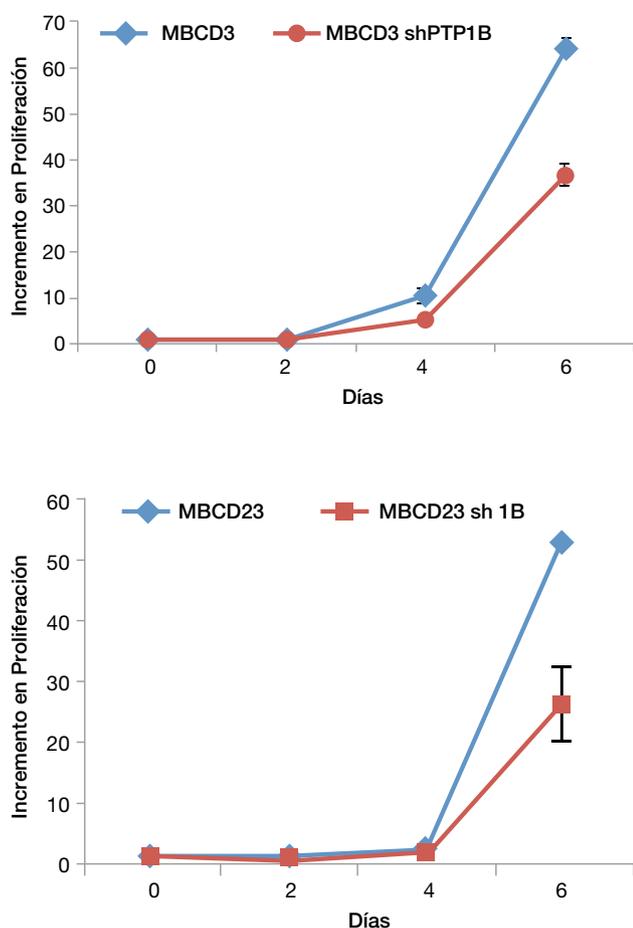
## Resultados

### Efecto del silenciamiento de ptp1b sobre la proliferación celular

Previamente se había demostrado que PTP1B modula los niveles de expresión de Her2 (López-Zelada, K, datos no publicados)<sup>62</sup>. Para evaluar el efecto de PTP1B sobre procesos biológicos como la proliferación celular, silenciamos la expresión de esta fosfatasa utilizando shRNAs validados. Se realizaron ensayos de proliferación celular con el fin de evaluar si esta regulación de PTP1B sobre Her2 tiene algún impacto sobre la proliferación celular. Observamos que existe una disminución de la proliferación celular en las células donde se silenció PTP1B mediante shRNAs, esta disminución de la proliferación celular fue evidente a partir del día 2 para las células MBCD3 sh1B y a partir del día 4 para las células MBCD23 sh1B. Es importante mencionar que los efectos proliferativos más sobresalientes se observaron al día 6, cuando la diferencia en la tasa de proliferación es 4 veces menos en las células MBCD3 sh1B comparada con la línea MBCD3 sh control (fig. 1). Estos resultados indican que el silenciamiento de PTP1B induce una menor capacidad de proliferación en las células tumorales de cáncer de mama, lo cual demuestra que esta fosfatasa ejerce una regulación negativa de la expresión de Her2.

## Discusión

En los últimos años PTP1B ha sido asociada en la oncogénesis de varias neoplasias, entre ellas cáncer de ovario, colon, esófago y mama, entre otras<sup>57,63-66</sup>. En modelos murinos que sobreexpresan Her2 se demostró que la delección del gen *ptpn1* produce un retraso en el desarrollo de tumores mamarios y resistencia para el desarrollo de metástasis pulmonares<sup>59,60</sup>. En humanos, se ha demostrado que la ganancia o amplificación de la región del cromosoma 20q13, sitio en el cual está localizada PTP1B, está asociada con pobre pronóstico en cáncer de mama<sup>59,60</sup>. Recientemente, se reportó en una cohorte de 1,402 muestras de tejido de cáncer de mama, que PTP1B se expresó en el 49% de las muestras, se correlacionó esta expresión de PTP1B con algunos factores de mal pronóstico ya establecidos mostrando una tendencia a tener mayor expresión de PTP1B en pacientes Her2 positivo; asimismo, se demostró que la expresión de PTP1B es un predictor independiente de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama<sup>61</sup>. En nuestro laboratorio, estudios previos han demostrado que PTP1B regula de forma positiva la expresión de Her2 con un efecto dosis-respuesta. Se encontró que la sobreexpresión de PTP1B provoca incremento en los niveles de expresión de Her2 y que esto se asocia a mayor capacidad de proliferación y migración celular en cultivos primarios de cáncer de mama<sup>62</sup>. En las últimas décadas se han descrito varios mecanismos por los cuales los receptores de factores de crecimiento participan en la oncogénesis, estos



**Figura 1** Curvas de proliferación celular. Se observa disminución de la proliferación celular en las células MBCD3 y MBCD23 transfectadas con el plásmido pGFP-V-RS PTP1B shRNA, en comparación con las células transfectadas con el plásmido pGFP-V-RS sh control.

incluyen, la amplificación del receptor, la translocación cromosómica y mutaciones puntuales. Estos cambios dan lugar a una mayor actividad catalítica de estos receptores<sup>33,67</sup>. Además, existe evidencia creciente que el escape a los mecanismos de regulación negativa del receptor, es un evento importante en la desregulación de los receptores de factores de crecimiento. Hasta el momento se desconoce el mecanismo exacto por el cual la sobreexpresión de PTP1B favorece una mayor expresión de Her2. El posible mecanismo propuesto para explicar el incremento de Her2 es la disminución de los niveles de la ligasa de ubiquitina Cblb, mediada por la sobreexpresión de PTP1B. Sugiriendo un menor recambio del receptor Her2 con su consecuente acumulación. De esta forma se explicaría como la sobreexpresión de PTP1B aumenta los niveles de Her2.

Como anteriormente se mencionó, la sobreexpresión de PTP1B induce una mayor capacidad de proliferación y migración celular en cultivos primarios de cáncer de mama<sup>62</sup>. Nuestros resultados concuerdan con lo anterior ya que el silenciamiento de PTP1B disminuye la capacidad proliferativa, lo que muy probablemente está asociado con la disminución

de Her2 mediado por la ausencia de PTP1B<sup>68,69</sup>. Algunos estudios sugieren que existen diferentes mecanismos a través de los cuales la activación de Her2 confiere a las células de cáncer de mama una mayor capacidad de proliferación y migración celular, entre estos mecanismos se encuentra la activación de c-Jun o la ruptura de la adhesión celular mediado por STAT3<sup>70,71</sup>, o a través de la activación de otras proteínas intermediarias como metaloproteinasas o integrinas. Se sabe que la simple expresión de Her2 no explica por completo la capacidad invasiva de las células tumorales de mama, pero se cree que este fenotipo invasivo puede estar mediado por la activación y regulación de otras vías de señalización, entre las que se encuentran: PI3K, c-Src, PKC $\alpha$ , FAK, integrina  $\alpha$ 4 y el factor de crecimiento transformante B, entre otras<sup>69,72-77</sup>.

## Conclusiones

Nuestros resultados coinciden con los datos reportados en modelos murinos, en los cuales se demuestra que la ausencia de PTP1B se asocia con retraso en el desarrollo de tumores mamarios y menor capacidad de desarrollar metástasis pulmonares. Nuestros resultados muestran que el silenciamiento de PTP1B disminuye la capacidad de proliferación celular y por ende, puede conferir una menor capacidad en el desarrollo de metástasis. En su conjunto, estos datos sugieren fuertemente que PTP1B puede ser un marcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama y todo esto justificaría realizar estudios basados en la inhibición de esta fosfatasa, para desarrollar blancos moleculares como terapia específica dirigida a disminuir el potencial metastásico de esta enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

El presente trabajo se realizó con apoyo del CONACyT 102825.

## Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2009;127(12):2893-2917.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(15):1206-1219.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-187.
5. Klijn JG, Berns EM, Foekens JA. Prognostic factors and response to therapy in breast cancer. *Cancer Surv* 1993;18:165-198.
6. Mittra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer* 1991;27(12):1574-1583.

7. Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 1994;266(5186):807-810.
8. Elledge RM, Gray R, Mansour E, et al. Accumulation of p53 protein as a possible predictor of response to adjuvant combination chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and prednisone for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(16):1254-1256.
9. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312(5994):513-516.
10. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(2):127-137.
11. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-712.
12. Perren TJ. c-erbB-2 oncogene as a prognostic marker in breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63(3):328-332.
13. Callahan R, Campbell G. Mutations in human breast cancer: an overview. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(23):1780-1786.
14. Gullick WJ, Love SB, Wright C, et al. c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 1991;63(3):434-438.
15. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;50(14):4332-4337.
16. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, et al. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991;49(5):650-655.
17. Bacus SS, Bacus JW, Slamon DJ, et al. HER-2/neu oncogene expression and DNA ploidy analysis in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(2):164-169.
18. Lee AK, Wiley B, Loda M, et al. DNA ploidy, proliferation, and neu-oncogene protein overexpression in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1992;5(1):61-67.
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-182.
20. Slamon DE, Robert N. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of Her2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Res Treat (abst52)* 2006.
21. Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK, et al. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. *Cell* 1988;54(1):105-115.
22. Bouchard L, Lamarre L, Tremblay PJ, et al. Stochastic appearance of mammary tumors in transgenic mice carrying the MMTV/c-neu oncogene. *Cell* 1989;57(6):931-936.
23. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-1684.
24. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004;3(4):379-398.
25. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-1672.
26. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809-820.
27. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29-36.
28. Hunter T. The role of tyrosine phosphorylation in cell growth and disease. *Harvey Lect* 1998;94:81-119.
29. Jiang ZX, Zhang ZY. Targeting PTPs with small molecule inhibitors in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2008;27(2):263-272.
30. Zhang ZY. Protein tyrosine phosphatases: prospects for therapeutics. *Curr Opin Chem Biol* 2001;5(4):416-423.
31. Arena S, Benvenuti S, Bardelli A. Genetic analysis of the kinase and phosphatome in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(18):2092-2099.
32. Ventura JJ, Nebreda AR. Protein kinases and phosphatases as therapeutic targets in cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8(3):153-160.
33. Lamorte L, Park M. The receptor tyrosine kinases: role in cancer progression. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10(2):271-288, viii.
34. Ostman A, Hellberg C, Bohmer FD. Protein-tyrosine phosphatases and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):307-320.
35. Brown-Shimer S, Johnson KA, Lawrence JB, et al. Molecular cloning and chromosome mapping of the human gene encoding protein phosphotyrosyl phosphatase 1B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(13):5148-5152.
36. Brown-Shimer S, Johnson KA, Hill DE, et al. Effect of protein tyrosine phosphatase 1B expression on transformation by the human neu oncogene. *Cancer Res* 1992;52(2):478-482.
37. Forsell PA, Boie Y, Montalibet J, et al. Genomic characterization of the human and mouse protein tyrosine phosphatase-1B genes. *Gene* 2000;260(1-2):145-153.
38. Andersen JN, Mortensen OH, Peters GH, et al. Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains. *Mol Cell Biol* 2001;21(21):7117-7136.
39. Dhillon AS, Sharon Meikle, Zihni Yazici, et al. Regulation of Raf-1 activation and signalling by dephosphorylation. *EMBO J* 2002;21(1-2):64-71.
40. Bourdeau A, Dube N, Tremblay ML. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases, regulation and function: the roles of PTP1B and TC-PTP. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17(2):203-209.
41. Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(11):833-846.
42. Tonks NK, Diltz CD, Fischer EH. Purification of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta. *J Biol Chem* 1988;263(14):6722-6730.
43. Frangioni JV, Beahm PH, Shifrin V, et al. The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its 35 amino acid C-terminal sequence. *Cell* 1992;68(3):545-560.
44. Liu F, Chernoff J. Protein tyrosine phosphatase 1B interacts with and is tyrosine phosphorylated by the epidermal growth factor receptor. *Biochem J* 1997;327(Pt 1):139-145.
45. Haj FG. Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by protein tyrosine phosphatase-1B. *J Biol Chem* 2003;278(2):739-744.
46. Anderie I, Schulz I, Schmid A. Direct interaction between ER membrane-bound PTP1B and its plasma membrane-anchored targets. *Cell Signal* 2007;19(3):582-592.
47. Woodford-Thomas TA, Rhodes JD, Dixon JE. Expression of a protein tyrosine phosphatase in normal and v-src-transformed mouse 3T3 fibroblasts. *J Cell Biol* 1992;117(2):401-414.
48. Lammers R, Bossenmaier B, Cool DE, et al. Differential activities of protein tyrosine phosphatases in intact cells. *J Biol Chem* 1993;268(30):22456-22462.
49. Liang F. The role of protein-tyrosine phosphatase 1B in integrin signaling. *J Biol Chem* 2005;280(26):24857-24863.
50. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999;283(5407):1544-1548.
51. Klamon LD, Boss O, Peroni OD, et al. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2000;20(15):5479-5489.

52. LaMontagne KR Jr., Hannon G, Tonks NK. Protein tyrosine phosphatase PTP1B suppresses p210 bcr-abl-induced transformation of rat-1 fibroblasts and promotes differentiation of K562 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(24):14094-14099.
53. Bjorge JD, Pang A, Fujita DJ. Identification of protein-tyrosine phosphatase 1B as the major tyrosine phosphatase activity capable of dephosphorylating and activating c-Src in several human breast cancer cell lines. *J Biol Chem* 2000;275(52):41439-41446.
54. Liu F, Sells MA, Chernoff J. Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates integrin signaling. *Curr Biol* 1998;8(3):173-176.
55. Tanner MM, Tirkkonen M, Kallioniemi A, et al. Independent amplification and frequent co-amplification of three nonsyntenic regions on the long arm of chromosome 20 in human breast cancer. *Cancer Res* 1996;56(15):3441-3445.
56. Radke I, Götte M, Kersting C, et al. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(3):347-354.
57. Arias-Romero LE, Saha S, Villamar-Cruz O, et al. Activation of Src by protein tyrosine phosphatase 1B is required for ErbB2 transformation of human breast epithelial cells. *Cancer Res* 2009;69(11):4582-4588.
58. Bryant DM, Stow JL. Nuclear translocation of cell-surface receptors: lessons from fibroblast growth factor. *Traffic* 2005;6(10):947-954.
59. Julien SG. Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency or inhibition delays ErbB2-induced mammary tumorigenesis and protects from lung metastasis. *Nat Genet* 2007;39(3):338-346.
60. Bentires-Alj M, Neel BG. Protein-tyrosine phosphatase 1B is required for HER2/Neu-induced breast cancer. *Cancer Res* 2007;67(6):2420-2424.
61. Soysal S, Obermann EC, Gao F, et al. PTP1B expression is an independent positive prognostic factor in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):637-644.
62. Hernández-Flores O, Escobar-Arriaga E, León-Rodríguez E, et al. Sobreexpresión de PTP1B induce mayor proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013;12(1):4-9.
63. Fan G. Protein Tyrosine Phosphatase 1B Antagonized Signaling by IGF-1 Receptor and BRK/PTK6 in Ovarian Cancer Cells. *J Biol Chem* 2013;288(34):24923-24934.
64. Wiener JR, Hurteau JA, Kerns BJ. Overexpression of the tyrosine phosphatase PTP1B is associated with human ovarian carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):1177-1183.
65. Warabi M, Nemoto T, Ohashi K, et al. Expression of protein tyrosine phosphatases and its significance in esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 2000;68(3):187-195.
66. Zhu S, Bjorge JD, Fujita DJ. PTP1B contributes to the oncogenic properties of colon cancer cells through Src activation. *Cancer Res* 2007;67(21):10129-10137.
67. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411(6835):355-365.
68. Karunakaran D, Tzahar E, Beerli R, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J* 1996;15(2):254-264.
69. Woods Ignatoski KM. p38MAPK induces cell surface alpha4 integrin downregulation to facilitate erbB-2-mediated invasion. *Neoplasia* 2003;5(2):128-134.
70. Yuan G, Qian L, Shi M, et al. HER2-dependent MMP-7 expression is mediated by activated STAT3. *Cell Signal* 2008;20(7):1284-1291.
71. Qian L. A novel cis-acting element in Her2 promoter regulated by Stat3 in mammary cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(2):660-668.
72. Ignatoski KM, Maehama T, Markwart SM, et al. ERBB-2 overexpression confers PI 3' kinase-dependent invasion capacity on human mammary epithelial cells. *Br J Cancer* 2000;82(3):666-674.
73. Woods Ignatoski KM, Livant DL, Markwart S, et al. The role of phosphatidylinositol 3'-kinase and its downstream signals in erbB-2-mediated transformation. *Mol Cancer Res* 2003;1(7):551-560.
74. Hermanto U, Zong CS, Wang LH. ErbB2-overexpressing human mammary carcinoma cells display an increased requirement for the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in anchorage-independent growth. *Oncogene* 2001;20(51):7551-7562.
75. Carraway KL 3rd, Sweeney C. Co-opted integrin signaling in ErbB2-induced mammary tumor progression. *Cancer Cell* 2006;10(2):93-95.
76. Guo W, Pylayeva Y, Pepe A, et al. Beta 4 integrin amplifies ErbB2 signaling to promote mammary tumorigenesis. *Cell* 2006;126(3):489-502.
77. Gambaletta D, Marchetti A, Benedetti L, et al. Cooperative signaling between alpha(6)beta(4) integrin and ErbB-2 receptor is required to promote phosphatidylinositol 3-kinase-dependent invasion. *J Biol Chem* 2000;275(14):10604-10610.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Determinación cuantitativa de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

Homero Rendón-García<sup>a,\*</sup>, Gerardo Álvarez-Hernández<sup>b</sup>, Gilberto Covarrubias-Espinoza<sup>a</sup>, Alfonso Ramos-Salazar<sup>c</sup> y María Guadalupe Burboa-Zazueta<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Oncología Pediátrica, Hospital Infantil de Sonora, Hermosillo, Son., México

<sup>b</sup> Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Son., México

<sup>c</sup> Laboratorio Ramos, Hermosillo, Son., México

<sup>d</sup> Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Son., México

### PALABRAS CLAVE

Leucemia linfoblástica aguda; Enfermedad mínima residual; Citometría de flujo; México.

### Resumen

**Introducción:** La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el cáncer infantil más frecuente. La prueba de citometría de flujo (CF) identifica linfoblastos residuales conocidos como enfermedad mínima residual (EMR).

**Objetivo:** Identificar tempranamente la EMR en la semana 5, en niños con diagnóstico de LAL por CF.

**Material y métodos:** Incluimos 35 niños con LAL, clasificados por factores pronósticos, se evaluó la remisión clínica y presencia de linfoblastos residuales en la semana 5 de quimioterapia de inducción, por CF con 4 fluorocromos. Se consideró EMR positiva > 0.01% células mononucleares (CMN) y EMR negativa < 0.01% CMN. Se analizó por prueba *t* de Student y *ji cuadrada*; un valor de  $p < 0.05$  fue significativo en el programa NCSS<sup>®</sup> versión 7.

**Resultados:** Reportamos 35 niños con LAL evaluados por CF, de los cuales 5 se consideraron con EMR positiva en la semana 5 de tratamiento, con una media de edad de  $9.95 \pm 6.04$  años, el conteo de leucocitos de diagnóstico fue  $\mu = 135.226 \text{ mm}^3$ , la mayor proporción (91%) correspondió a LAL de linaje B, con cariotipo normal en 3 de 4 niños, un 70% de pacientes presentaron índice de DNA  $\leq 1$ . La prueba de EMR por CF fue positiva en 14.3% de niños, en aparente remisión clínica y citomorfológica de sus médulas óseas.

**Conclusión:** La CF permite un monitoreo más preciso de la remisión inmunológica de LAL en niños.

\* Autor para correspondencia: Reforma N° 355 Norte, Colonia Ley 57, C.P. 83100, Hermosillo, Son., México. Teléfono: (66) 2289 0600. Celular: (66) 2124 0038. Fax: (66) 2289 0606. Correo electrónico: homero\_rendon@yahoo.com.mx (Homero Rendón-García).

## KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia; Minimal residual disease; Flow cytometry; Mexico.

## Quantitative determination of minimal residual disease by flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia

### Abstract

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most commonly diagnosed cancer in children. The flow cytometry test (FC) identifies the amount of residual malignant cells; this determines the minimal residual disease (MRD).

**Objective:** Early identification of EMR in 5 weeks in children with ALL by FC.

**Material and methods:** The sample included 35 children with ALL, classified by prognostic factors; clinical remission and residual lymphoblast were evaluated in the 5 weeks of induction chemotherapy with 4 fluorochromes by FC. MRD was considered positive when  $> 0.01\%$  mononuclear cell (MNC) and negative MRD  $< 0.01\%$  (MNC). Differences were compared by Student's t test and Chi-square,  $p < 0.05$  was significant in the program NCSS<sup>®</sup> version 7.

**Results:** We assessed 35 children with ALL by FC. Five children were considered positive, with a mean age of  $9.95 \pm 6.04$  years, the mean of leukocyte were  $\mu = 135.226 \text{ mm}^3$  at diagnosis. The most proportion about 91% corresponds to B leukemia, only 2 children had normal karyotype and 70% of patients had index of DNA  $\leq 1$ . The MRD test was positive in 14.3% of children in apparent clinical remission and cytomorphology of their bone marrow samples.

**Conclusion:** CF allows more accurate monitoring of remission in children with ALL in children.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa el cáncer infantil más frecuente, constituye aproximadamente 40% de los casos nuevos, con una incidencia anual de 4 casos por cada 100,000 habitantes.

La citometría de flujo (CF) es una técnica de análisis celular que mide las características inmunofenotípicas que poseen las células al pasar a través de un rayo de luz. Cuando se diagnostica LAL, el número logarítmico de células leucémicas se acerca a  $1 \times 10^{12}$ . Estando en remisión clínica, es decir, sin datos evidentes de la enfermedad, puede existir hasta  $1 \times 10^{10}$  células malignas microscópicamente en el paciente, esta cantidad residual de células malignas no detectable por técnicas de rutina se define como enfermedad mínima residual (EMR)<sup>1</sup>.

La CF y la biología molecular son las técnicas más empleadas para cuantificar la EMR en LAL; en particular, la CF ha demostrado una sensibilidad de detección  $\leq 10^4$  células linfoblásticas, mostradas por inmunofenotipos aberrantes<sup>2</sup>, su elevada sensibilidad determina importancia pronóstica cuando la EMR registra valores  $< 1\%$ , estudios clínicos han demostrado que resultados de EMR  $> 1\%$  al final del tratamiento de inducción predicen recaída en un 70% a 100%, por el contrario cuando esta prueba es negativa se asocia con un 2%-10% de recaída<sup>3,4</sup>. Es así que la técnica de CF es utilizada de rutina para identificar leucemia residual, su resultado define con más precisión la remisión y respuesta al tratamiento inicial.

Presentamos los resultados de un estudio cuyo propósito central es cuantificar la EMR, mediante inmunofenotipificación por CF, en pacientes pediátricos con LAL que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión.

## Material y métodos

### Pacientes

Se realizó un estudio durante 18 meses, en pacientes de 0 a 18 años de edad con LAL. Se utilizó para diagnóstico el criterio de más de 25% de células blásticas en médula ósea, clasificadas como L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> de acuerdo a los criterios de la Federación Franco-Americana-Británica (FAB)<sup>5</sup>. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a los factores pronósticos internacionales de la LAL. Se incluyeron niños con: inmunofenotipo, índice de DNA, citogenética, estudio de médula ósea en remisión en la semana 5 de tratamiento (células malignas  $< 5\%$  en médula ósea = M1); y hematopoyesis eficaz. Se excluyeron pacientes con régimen de quimioterapia previo, LAL en recaída o condición refractaria, reporte inadecuado de EMR y tratamiento de quimioterapia de inducción incompleto. Se solicitó consentimiento informado, los cuales fueron autorizados por el tutor. El proyecto fue avalado por el Comité de Ética de la Institución.

### Protocolo de tratamiento y criterio de respuesta

Todos los niños recibieron el protocolo de quimioterapia de inducción, el cual consistió en prednisona a  $40 \text{ mg/m}^2\text{SC}$  por 5 semanas y una dosis de quimioterapia intratecal. En el día 8, la fase de inducción con quimioterapia se llevó a cabo bajo el siguiente esquema: vincristina  $2 \text{ mg/m}^2\text{SC}$  intravenosa (IV) semanal por 4 dosis, L-asparaginasa  $6,000 \text{ UI/m}^2\text{SC}$  intramuscular (IM) por 6 dosis y doxorubicina  $30 \text{ mg/m}^2\text{SC}$  IV en la semana 4. El estudio de aspirado de médula ósea fue analizado para determinar EMR en la semana 5 posterior a la inducción, basado en el reporte de inmunofenotipo inicial, se contaron mínimo 100,000 células mononucleares (CMN), buscando inmunofenotipos aberrantes persistentes, con 4

fluorocromos isotiocianato de fluoresceína (FITC): Anti-CD13, CD33, CD10, TdT (Dako Cytomation, Copenhagen, Dinamarca); Anti-CD38, CD58, CD21, CD66c (Beckman Coulter, Fullerton, Ca, EUA); Anti-CD22, CD45, CD15 (Beckton Dickinson, BD, San José, Ca, EUA); Ficoeritrina (PE): Anti-CD10 (Dako Cytomation); Anti-CD56 (BeckmanCoulter); Anti-NG2 (Beckman Coulter); proteína clorofila peridina (PerCP): Anti-CD34; Aloficocianina (APC): Anti-CD19 (Beckton). Procesados de acuerdo a estándares de CF y analizados mediante el citómetro BD FACSCalibur™, con análisis celular basado en el *software* Cell Quest®.

Se consideró EMR negativa cuando se detectó una cantidad < 0.01% y EMR positiva con una cantidad > 0.01% de CMN, con expresión de antígenos aberrantes.

### Análisis estadístico

Se analizaron las diferencias clínicas y biológicas entre EMR positiva y negativa, por prueba *t* de Student y *ji cuadrada*. Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados significativos. Se utilizó para análisis el programa NCSST® versión 7.

### Resultados

Se incluyeron 35 niños, de éstos 65.4% fueron hombres y 34.6% mujeres ( $p=0.063$ ). La edad estuvo entre uno y 9 años (68.6%), un 31.4% tenía más de 10 años. La edad promedio de los casos EMR positiva fue de  $9.95 \pm 6.04$  años, mientras la de los niños con EMR negativa fue de  $8.49 \pm 4.65$  años ( $p=0.0208$ ). Al clasificar a los pacientes de acuerdo al reporte de la EMR, se observó que 5 pacientes (14.3%) fueron EMR positiva y 29 (82.8%) reportaron EMR negativa. Uno de los

pacientes no pudo ser clasificado por muestra inadecuada. En la tabla 1 se resume los hallazgos clínicos más significativos de los niños que tuvieron EMR positiva.

Se obtuvieron resultados de EMR positiva en un 51.7%, éstos cumplían criterios de bajo riesgo clínico, seguidos por 34.5% con clasificación de alto riesgo. La evaluación de las características clínicas considerando el resultado de la EMR, no determinó diferencias en cuanto al inmunofenotipo ni la morfología, pero si en el cariotipo ( $p=0.0071$ ) y en el índice de DNA ( $p=0.002$ ). En el caso del cariotipo hubo una mayor proporción (60% vs. 10%) de lesiones estructurales en los individuos con EMR positiva, así un mayor porcentaje (60%) de pacientes EMR positiva tuvieron índice < 1 (tabla 2).

La tabla 3 describe el criterio de respuesta terapéutica de todos los pacientes. Se observó que 34 niños (97%) tuvieron una respuesta medular en el día 14, adecuada para el tratamiento de inducción; además, en la semana 5 por citomorfología del aspirado de médula ósea en 100% de los niños no se detectó actividad leucémica. A pesar de una remisión citomorfológica de las médulas óseas, únicamente 83% de los pacientes estaba libre de actividad leucémica cuando fueron evaluados por CF a la semana 5 de tratamiento. De esta forma se demostró una prueba de EMR positiva en 5 pacientes (14.3%), realizada por el análisis de CF con 4 fluorocromos con una  $p \leq 0.000$ .

### Discusión

Los hallazgos de este estudio corroboran que la CF es una prueba útil para identificar EMR en niños con LAL al término de la terapia de inducción, tal como ha sido demostrado en

**Tabla 1** Características clínico-biológicas de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica con EMR positiva (2009-2010)

Características	Sujetos				
	1	2	3	4	5
Sexo	M	M	F	M	F
Edad	5.25	4	14.2	7.3	18.3
Grupo de riesgo clínico	MAR	MAR	AR	BR	AR
Leucocitos $\text{mm}^3$ $\mu=135,226 \pm 228,151$	540,000	78,410	40,810	15,010	57,000
Riesgo BFM*	2.6	1.48	1.31	1.25	0.65
Respuesta a la inducción día 14	M2	M2	M2	M1	M1
Morfología	L2	L2	L2	L1	L2
Inmunofenotipo	Pre-B	T	Pre-B	Pre-B Temprana	Pre B
Cariotipo	46XY;t(9;22)	47XY+22 t(8;11)	Normal	46XY;t(6;14)	Normal
Índice de DNA	1	1	1.09	1	Sin registro
EMR % Células	4.58	2	1.2	2	6
Estado actual	Muerto	Referido	Remisión	Remisión	Abandono

M: masculino; F: femenino; MAR: muy alto riesgo; AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; EMR: enfermedad mínima residual; M1: médula ósea normal; M2: médula ósea sin blastos no recuperada.

\* Determinado por la fórmula: Volumen tumoral =  $0.2 \times \log(\text{blastos/mL} + 1) + 0.6 \times \text{hepatomegalia en cm} + 0.04 \times \text{esplenomegalia en cm}$ .

**Tabla 2** Características inmunomoleculares de niños con leucemia aguda linfoblástica con EMR (2009-2010)

Variable	EMR		p*
	Positiva N (%)	Negativa N (%)	
	N=5	N=29	
Inmunofenotipo			
Células B	4 (80.0)	27 (93.1)	0.3894
Pre-B	2 (40.0)	6 (20.7)	
Pre-B temprana	1 (20.0)	20 (68.9)	
Pre-B con expresión CD7	0 (0.0)	0 (0.0)	
Pre-B temprana con expresión CD33	1 (20.0)	1 (3.4)	
Células T	1 (20.0)	2 (6.9)	
Morfología			
L1	1 (20.0)	13 (44.8)	0.2975
L2	4 (80.0)	16 (55.2)	
Cariotipo			
Lesión estructural	3 (60.0)	3 (10.3)	0.0071
Normal (46XX, 46XY)	2 (40.0)	23 (79.3)	
Sin reporte		3 (10.3)	
Índice de DNA			
Índice de DNA ≤ 1	3 (60.0)	2 (6.9)	0.002
Índice de DNA = 1		11 (37.9)	
Índice de DNA ≥ 1	1 (20.0)	13 (44.8)	
Sin reporte	1 (20.0)	3 (10.3)	

EMR: enfermedad mínima residual.

\* Basada en una *ji cuadrada* para diferencia de proporciones.

otros países<sup>6-9</sup>, esto sugieren la conveniencia de su uso sistemático en hospitales similares al del estudio, donde la CF no es empleada rutinariamente como prueba pronóstica.

El valor de la CF para detectar EMR ha sido ya demostrado independientemente de la técnica con que se realice la prueba, el resultado de la CF complementa adecuadamente a los factores pronóstico clínicos como los que fueron empleados en este estudio, las mejoras en su validez, confiabilidad, simplicidad y costo-beneficio han incrementado su capacidad como predictor independiente de recaída clínica<sup>2</sup> y como instrumento discriminatorio para ajustar los protocolos de manejo terapéutico<sup>10</sup>.

La variabilidad de los criterios clínicos pronósticos en pacientes con LAL son usados en conjunto para pronosticar recaídas, sin embargo, ninguno de ellos de forma individual posee la suficiente validez para pronosticar recaídas clínicas. En este contexto, observamos que la CF nos ayudó a identificar 5 pacientes con EMR positiva, que tenían elevada cantidad de células leucémicas residuales, que estaban en remisión clínica completa después de la terapia de inducción. Lo que muestra que los factores pronóstico clínicos aunque buenos, no son suficientes para predecir en forma temprana res-

**Tabla 3** Criterio de respuesta al tratamiento de inducción en leucemia aguda linfoblástica

Variable	N=35	Porcentaje (%)	p*
Respuesta medular día 14**			
Negativa	34	97.1	0.000
Positiva	1	2.9	
Respuesta medular semana 5			
Negativa	34	100	0.000
Positiva	0	0	
EMR***			
EMR positiva	5	14.3	0.000
EMR negativa	29	82.8	
Sin reporte	1	2.9	

EMR: enfermedad mínima residual.

\* Basada en una *ji cuadrada* para diferencia de proporciones.

\*\* Se consideró positiva si la cuenta de linfoblastos era > 0.05%, y negativo cuando la cuenta era <0.05%. \*\*\* EMR positiva si la cuenta de inmunofenotipos aberrantes era > 0.01%, y negativa si la cuenta era < 0.01%. Esta clasificación se realizó en la semana 5 del tratamiento de inducción.

puesta al tratamiento o posibles recaídas en pacientes con LAL. Esto indicaría que la determinación de EMR mediante CF apoya positivamente al terapeuta en la decisión de elegir el esquema de tratamiento o reforzar los seleccionados.

Los niños con estudio de EMR positiva tuvieron una edad promedio (9.95 años) mayor a los niños con EMR negativa, en general los pacientes con criterio de alto riesgo por edad pueden favorecer resultados de EMR positiva<sup>11</sup>. Tres niños tuvieron EMR positiva con cuentas leucocitarias < 50,000 mm<sup>3</sup>, lo que sugeriría un pronóstico favorable al tratamiento de inducción<sup>11</sup>. La prueba de CF detectó EMR positiva en 4 de 5 niños, los cuales tenían presencia de índices de DNA menores de 1.16 por CF. A este respecto se ha reportado que un índice de DNA < 1.16 tiene peor pronóstico, que los niños con índices entre 1.16 a 1.6<sup>12,13</sup>.

Por otro lado, parece que la detección de EMR al final de la inducción es un factor pronóstico independiente para predecir recaída clínica de LAL, y su capacidad predictiva es excelente cuando se encuentran valores negativos, pues se han identificado recaídas entre el 70% a 100% de los pacientes con EMR positiva, mientras que EMR negativa ha reportado 2% a 10% de recaídas<sup>3,4</sup>.

Los procedimientos técnicos para detectar EMR en pacientes con leucemia aguda han avanzado considerablemente y se han convertido en una herramienta confiable para correlacionar la situación clínica y la respuesta al tratamiento. La técnica permite diferenciar leucemia residual, lo cual permite inferir la probabilidad de recaída en pacientes con EMR detectable, esto justifica decisiones clínicas para intensificar o modificar los esquemas de tratamiento<sup>8,14,15</sup>. Los criterios de riesgo y el estudio de médula ósea en la actualidad tienen

limitada sensibilidad al término del tratamiento de inducción, pero son la forma tradicional para diagnosticar recaída en hospitales donde no hay evaluación por citometría<sup>14</sup>.

## Conclusiones

La CF es una técnica útil y necesaria para evaluar con más precisión la remisión clínica en la LAL mediante la detección de EMR, la cual favorece decisiones terapéuticas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Agradecimiento

Nuestro especial agradecimiento a la Agrupación para Niños Leucémicos y Afectados de Cáncer A.C. (ANLAC), por su apoyo y colaboración financiera para la realización de prueba del estudio de la enfermedad mínima residual (EMR) que requirió este estudio.

## Referencias

1. Campana D, Coustan-Smith E. Minimal Residual Disease Studies by Flow Cytometry in Acute Leukemia. *Acta Haematol* 2004;112:8-15.
2. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:1952-1958.
3. Jacques JM, Van Dongen, Vincent HJ, et al. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. In: Agarwal B, Claminus G, Diller L, et al (eds). *Educational Book 2010. International Society of Pediatric Oncology. 42<sup>nd</sup> Congress of the international Society of Paediatric Oncology. Boston, USA October 2010, 21-24.*
4. Van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer RE, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet* 1998;352:1731-1738.
5. Chin-Hon P. *Childhood Leukemia. USA: Cambridge University Press, St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee; 2004.*
6. Björklund E, Mazur JS, Söderhäll S, et al. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17:138-148.
7. Vidriales MB, Perez JJ, López-Berges MC, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Clinical Observations, interventions and therapeutic trials. Blood* 2003;101:4695-4701.
8. Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ, et al. Minimal residual disease in childhood precursor- B- Cell acute lymphoblastic leukemia: Relation to other risk factors. A children's Oncology Group Study. *Leukemia* 2003;17:1566-1572.
9. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111:5477-5485.
10. Attarbaschi A, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Minimal residual disease values discriminate between low and high relapse risk in children with B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia and an intrachromosomal amplification of chromosome 21: The Austrian and German acute lymphoblastic leukemia Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-BFM) Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:3046-3050.
11. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. *Leukemia Lymphoblastic Acute. In: Pizzo AP, Poplack DG (eds). Principles and practice of Pediatric Oncology. 6<sup>th</sup> Edition. USA: Editorial Lippincott; 2004. p. 518-565.*
12. Al-Harbi G, El-Solh H, Al-Nasser A, et al. DNA Index in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Correlation with Other Prognostic Factor. *Prc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:2322.
13. Nygaard U, Larsen J, Kristensen TD, et al. Flowcytometric DNA index, G-band karyotyping, and comparative genomic hybridization in detection of high hyperdiploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Peadiat Hematol Oncol* 2006;28:134-140.
14. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Stow P, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006;108:97-102.
15. Gouldaine N, Oakhill A, Steward C. Annotationpractical application of minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematology* 2001;112:275-281.
16. Hunger SP, Voss SD. Borowitz M. Detection of minimal residual disease in childhood cancer. Perry MC Editor. *American Society of Clinical Oncology. Educational Book. 41<sup>st</sup> Annual Meeting: spring 2005;771-783.*



ARTÍCULO ORIGINAL

## Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Experiencia en el Hospital Médica Sur

José Manuel Ruiz-Morales<sup>a,\*</sup>, Jerónimo Rafael Rodríguez-Cid<sup>b</sup>, Gabriela Alvarado-Luna<sup>b</sup>,  
Dan Green-Renner<sup>b</sup> y Daniel Motola-Kuba<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Residencia Médica de Segundo Año en la Especialidad de Oncología Médica, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

<sup>b</sup>Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Ipilimumab; Antígeno  
4 de linfocito-T  
citotóxico (CTLA-4);  
Inmunoterapia;  
México.

### Resumen

**Introducción:** El ipilimumab, un anticuerpo monoclonal bloqueador de antígeno 4 de linfocito-T citotóxico (CTLA-4), es un nuevo medicamento en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. Es novedoso en cuanto a su mecanismo de acción, además cuenta con un perfil toxicológico especial. En estudios fase III ha demostrado aumentar la supervivencia global de pacientes con melanoma metastásico. La dosis aprobada es de 3 mg/Kg cada 3 semanas, para un total de 4 aplicaciones.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y efectos adversos del uso de ipilimumab en el Hospital Médica Sur, México D.F.

**Material y método:** Se revisaron expedientes de enero de 2012 hasta marzo de 2013, de pacientes atendidos en el Centro Oncológico Integral de Médica Sur con diagnóstico de melanoma metastásico y tratados con ipilimumab.

**Resultados:** Se lograron identificar 10 pacientes con los criterios antes descritos. De ellos, se logró una respuesta completa (10%) y 4 respuestas parciales (40%). La supervivencia mediana fue de 40 semanas y la supervivencia libre de progresión fue de 31 semanas. La mayoría de los efectos adversos fueron mediados inmunológicamente, leves y reversibles, desde prurito (30%), rash (20%), diarrea (60%) y colitis hemorrágica (10%).

**Conclusión:** La respuesta al tratamiento fue adecuada y correlaciona con otras series.

### KEYWORDS

Melanoma;  
Ipilimumab; Cytotoxic  
T-lymphocyte  
antigen-4 (CTLA-4);  
Immunotherapy;

### Use of ipilimumab in patients with metastatic melanoma. Experience at the Médica Sur Hospital

### Abstract

**Introduction:** Ipilimumab, a cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)-blocking monoclonal antibody, is a new drug in the treatment of patients with metastatic melanoma. It is novel with

\* Autor para correspondencia: Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Sótano de Hospital Médica Sur. Puente de Piedra N° 150, Colonia Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, C.P. 14050, México D.F., México. Teléfono: (0155) 54247282. Celular: (044) 5543658104. Correo electrónico: ruiz82@gmail.com (José Manuel Ruiz-Morales).

Mexico.

regard to its mechanism of action and it has a special toxicological profile as well. In phase III studies, it has been shown to increase overall survival of patients with metastatic melanoma. The approved dose is 3 mg/kg every 3 weeks, for a total of 4 applications.

**Objective:** To describe the clinical features, progression-free survival, overall survival, and adverse events associated with the use of ipilimumab at the Médica Sur Hospital in Mexico City.

**Materials and method:** Medical charts of patients diagnosed with metastatic melanoma and treated with ipilimumab at the Médica Sur Comprehensive Cancer Center were reviewed from January 2012 to March 2013.

**Results:** Ten patients could be identified meeting the above-described criteria. Of them, a complete response (10%) and 4 partial responses (40%) were achieved. Median survival was 40 weeks, and progression-free survival was 31 weeks. Most adverse effects were immunologically mediated, mild and reversible, and included pruritus (30%), rash (20%), diarrhea (60%), and hemorrhagic colitis (10%).

**Conclusion:** Treatment response was adequate and correlates with other series.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Aunque la incidencia del melanoma maligno está en aumento, la mayoría de los casos se diagnostican en una etapa temprana. En estas situaciones, la resección quirúrgica es curativa en la mayoría de pacientes; además, en pacientes con ganglios positivos la administración de interferón alfa ha demostrado disminución en la recurrencia<sup>1</sup>.

El tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica ha variado con el transcurso de los años. Varias modalidades de tratamiento han demostrado beneficio en supervivencia, como la inmunoterapia con dosis altas de interleucina 2 (IL-2), ipilimumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno 4 de linfocito-T citotóxico, CTLA-4) y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína 1 de muerte programada (PD-1) o su ligando (PD-L1)<sup>2</sup>. De forma alternativa, la inhibición de la vía de la cinasa MAP también tiene un papel importante, sin embargo el beneficio se limita en pacientes que tienen la mutación V600 en el gen *BRAF*<sup>3</sup>. No existen estudios controlados con designación al azar que comparen las diferentes aproximaciones terapéuticas entre sí, ni tampoco análisis que evalúen el tratamiento secuencial entre cada una de ellas.

La activación de la inmunidad celular inicia cuando el linfocito-T reconoce los fragmentos peptídicos de proteínas intracelulares que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA), unidas al complejo mayor de histocompatibilidad. Esta interacción requiere la presencia de una molécula coestimuladora (B7) y esto resulta en la regulación a la alza del CTLA-4. El receptor de CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de los linfocitos-T, que compite con CD28 por la unión a B7 en las CPA. Por lo tanto, CTLA-4 sirve como un "freno" fisiológico de la activación del sistema inmune<sup>4</sup>. Además el prevenir esta retroalimentación, produce una pérdida en la tolerancia a otros tejidos del huésped, que puede provocar eventos adversos severos o fatales autoinmunes.

El ipilimumab es novedoso en cuanto a su mecanismo de acción, con un perfil toxicológico particular; es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CTLA-4 que previene esta retroalimentación negativa, lo que produce un aumento en la

respuesta inmune en contra de las células tumorales. En estudios prospectivos mejoró la supervivencia global de pacientes con melanoma metastásico. Su dosis aprobada es de 3 mg/Kg cada 3 semanas, para un total de 4 aplicaciones. La mayoría de estos estudios fueron realizados con un porcentaje menor de población latinoamericana y específicamente de México. Debido a lo anterior, realizamos un estudio descriptivo para conocer las características de los pacientes tratados en nuestro país, con la experiencia de un solo centro hospitalario en México.

## Material y método

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que han recibido tratamiento con ipilimumab en el Centro Oncológico Integral del Hospital Médica Sur. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con el diagnóstico de melanoma metastásico y con expediente completo para poder evaluar supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidad por el tratamiento. Se excluyeron aquellos con información incompleta.

Los pacientes recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/Kg intravenoso, durante infusión de 90 minutos de duración cada 3 semanas, con un total de 4 dosis programadas. Fueron premedicados exclusivamente con clorfenamina 10 mg y ranitidina 50 mg intravenosas, el día de la aplicación. Los efectos adversos fueron clasificados de acuerdo al CTCAE versión 4.0<sup>5</sup>. Los pacientes no fueron evaluados con los criterios RECIST, sino con los de tratamiento inmune en tumores sólidos publicados en 2009<sup>6</sup>.

## Resultados

Se identificaron 10 pacientes con las particulares antes mencionadas. Las características basales se encuentran especificadas en la tabla 1. El promedio de edad fue de  $49 \pm 25$  años. No hubo diferencia entre distribución de sexos. El 90% de los pacientes contaban con un estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés)  $\leq 1$ . Siete pacientes tuvieron melanoma variedad

**Tabla 1** Características basales de los pacientes (N=10)

Edad promedio (años)	49.3 ± 20.11
Sexo, número (%)	
Hombre	5 (50%)
Mujer	5 (50%)
Índice de masa corporal	24.01 ± 2.4
ECOG, número (%)	
0	5 (50%)
1	4 (40%)
2	1 (10%)
3	0 (0%)
Melanoma subtipo, número (%)	
Acral lentiginoso	7 (70%)
Nodular	2 (20%)
Mucosa	1 (10%)
Estadio M, número (%)	
M1a	2 (20%)
M1b	1 (10%)
M1c	7 (70%)
Nivel de DHL, número (%)	
≤ Límite superior	3 (30%)
> Límite superior	7 (70%)
Enfermedad SNC al ingreso del tratamiento, número (%)	
Si	7 (70%)
No	3 (30%)
Pacientes con enfermedad SNC que recibieron radioterapia	
Si	7 (100)
Tratamientos sistémicos previos	
Ninguno	3 (30%)
Uno	5 (50%)
Dos	2 (20%)
Mutación BRAF V600	
Si	2 (20%)
No	7 (70%)
Se desconoce	1 (10%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DHL: deshidrogena láctica; SNC; sistema nervioso central.

acral lentiginoso. La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad metastásica avanzada (M1c en el 70% de los pacientes). De éstos, 7 pacientes tenían enfermedad en sistema nervioso central, todos ellos tratados con radioterapia a cráneo total. Treinta por ciento de los pacientes no había recibido tratamiento sistémico previo, 50% uno y 20% 2 tratamientos previos. En 9 pacientes se logró determinar mutación BRAF (V600E en ambos), que fue mutado sólo en 2

pacientes. Cabe aclarar, que este par de pacientes no recibieron tratamiento con vemurafenib como primera línea, ni concomitante con ipilimumab.

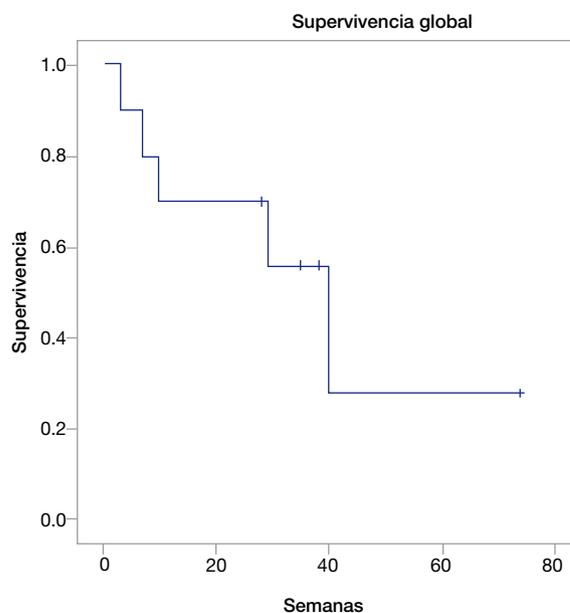
Ocho de los 10 pacientes completaron las 4 aplicaciones de ipilimumab programadas. El seguimiento total fue de 19 meses.

### Eficacia

La mediana de supervivencia global fue de 40 semanas (intervalo de confianza, IC 95%=23.3-56.6) (fig. 1). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 31 semanas (IC 95%=21.6-40.3) (fig. 2). Se encontró sólo una respuesta completa, 4 respuestas parciales, 2 enfermedades estables y 3 pacientes con progresión de la enfermedad (tabla 2). Ninguno de los pacientes tuvo reinducción de ipilimumab.

### Efectos adversos

Los efectos adversos del tratamiento se encuentran listados en la tabla 3. El 20% de los pacientes tuvieron toxicidad secundaria a quimioterapia grado 3 y el 6% grado 4, siendo más comunes los relacionados a la inmunidad, específicamente aquellos relacionados a piel y tracto gastrointestinal. El tiempo promedio de resolución de estos efectos adversos fue de 3 semanas. El más común de los efectos adversos inmunes fue la diarrea, la cual se presentó en el 60% del total los pacientes y el 30% fue grado 3 o mayor. Posterior a la administración de esteroides en pacientes con diarrea grado 3 o mayor, el tiempo de resolución de este efecto adverso fue de 2.5 semanas. Ninguno de los pacientes con diarrea requirió el uso de infliximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa) para resolución de la misma. Uno de los pacientes posterior a una aplicación del medicamento, presentó colitis hemorrágica que requirió uso de esteroides orales y suspensión del medicamento. Un paciente tuvo hipofisitis autoinmune posterior a la



**Figura 1** Supervivencia global.

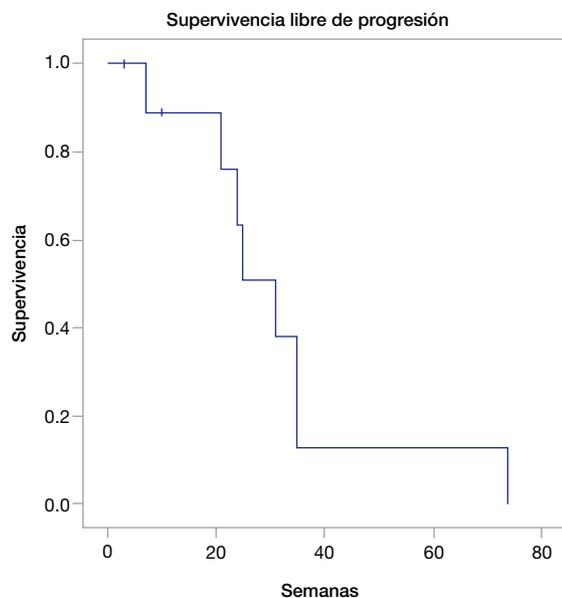


Figura 2 Supervivencia libre de progresión.

tercera aplicación de ipilimumab, la cual fue controlada adecuadamente y no requirió la suspensión de la cuarta aplicación. Dos pacientes tuvieron *rash* grado 2 o menos, el cual fue controlado de forma adecuada con tratamiento tópico. No se encontraron defunciones relacionadas a la administración de ipilimumab.

## Discusión

Dos grandes estudios fase III demostraron que ipilimumab mejoró significativamente la supervivencia global de pacientes con melanoma avanzado. En pacientes previamente tratados, en un ensayo controlado con placebo, 676 pacientes fueron asignados al azar en un rango de 3:1:1 a ipilimumab más la vacuna glucoproteína 100 (gp100), ipilimumab solo o gp100 sola. Todos los pacientes eran HLA-A\*0201 positivos y tenían melanoma metastásico irreseccable. Se limitó el reclutamiento a pacientes con este haplotipo debido al uso de la vacuna gp100. Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, ya sea quimioterapia citotóxica o IL-2<sup>7</sup>. El ipilimumab (3 mg/Kg) y/o vacuna se administró cada 3 semanas por 4 dosis. Los pacientes con respuestas parciales, completas o enfermedad estable por 3 meses o más posterior al tiempo de inducción de 12 semanas, se les permitió recibir reinducción con el tratamiento original, si subsecuentemente se documentaba progresión de la enfermedad. El desenlace primario fue supervivencia global, los autores encontraron una mejoría en supervivencia global mediana de 10 meses (IC 95%=8.5-11.5) en el grupo de ipilimumab más gp100 vs. gp100 sola, la cual fue de 6.4 meses (IC 95%=5.5-8.7; HR para muerte 0.68;  $p < 0.001$ ). Las supervivencia a un año en los grupos ipilimumab más gp100, ipilimumab y gp100 solos fueron de 44%, 46% y 25%, respectivamente; y a 2 años de 22%, 24% y 14%, respectivamente. Cuatro estudios fase II subsecuentes han demostrado actividad de ipilimumab independiente del haplotipo HLA<sup>8</sup>.

Tabla 2 Respuesta a ipilimumab, N=10 pacientes (%)

Respuesta completa (RC)	1 (10%)
Respuesta parcial (RP)	4 (40%)
Enfermedad estable (EE)	2 (10%)
Progresión de la enfermedad	3 (30%)

Tabla 3 Efectos adversos relacionados al tratamiento (N=10)

	Total	Grado 3	Grado 4
Colitis hemorrágica	1 (10%)	1 (10%)	0
Diarrea	6 (60%)	2 (20%)	1 (10%)
Hipofisitis	1 (10%)	0	0
Hipotiroidismo	1 (10%)	0	0
Prurito	3 (30%)	0	0
Rash	2 (20%)	0	0

El segundo estudio fase III, evaluó el efecto de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Se designaron al azar 502 pacientes a ipilimumab más dacarbazina vs. placebo más dacarbazina. Aproximadamente un cuarto de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante previo por enfermedad localmente avanzada. Se excluyeron aquellos con enfermedad metastásica a sistema nervioso central, melanoma ocular, melanoma de mucosas o enfermedades autoinmunes. Todos los pacientes recibieron dacarbazina (850 mg/m<sup>2</sup> intravenoso) cada 3 semanas por 8 ciclos, ante ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad significativa. Se designó al azar recibir ipilimumab a dosis de 10 mg/Kg o placebo en las semanas uno, 4, 7 y 10. En la semana número 24, los pacientes con enfermedad estable o con respuesta objetiva fueron considerados para terapia de mantenimiento con ipilimumab a 10 mg/Kg o placebo administrado cada 12 semanas. Los autores lograron su desenlace primario con una mejoría en la supervivencia global en el grupo asignado a ipilimumab más dacarbazina vs. dacarbazina más placebo, con una mediana de 11.2 meses (IC 95%=9.4-13.6) vs. 9.1 meses (IC 95%=7.8-10.5). Las supervivencias a uno, 2 y 3 años también favorecieron al tratamiento con ipilimumab (47% vs. 36%, 29% vs. 18% y 21% vs. 12%, respectivamente; HR para muerte 0.72;  $p < 0.001$ ). La tasa de control de la enfermedad (respuesta objetiva más enfermedad estable) no difirió entre ambos grupos (33% vs. 30%;  $p = 0.41$ ), ni la mejor tasa de respuesta (15% vs. 10%;  $p = 0.09$ ). La incidencia de toxicidad grado 3-4 fue mayor en el grupo de ipilimumab (56% vs. 28%), sobre todo del tipo autoinmune (colitis, *rash*, hipofisitis). El patrón de toxicidad y eficacia encontrado en este estudio no apoya el uso de dacarbazina con ipilimumab en combinación, ni el uso de este último a dosis de 10 mg/Kg comparado

con la dosis aprobada de 3 mg/Kg<sup>9</sup>. Los resultados de nuestro estudio descriptivo en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y perfil de toxicidad son similares a estos 2 ensayos previamente publicados. No encontramos muertes relacionadas al uso de ipilimumab en los pacientes de nuestro Hospital y los efectos adversos fueron manejados de forma satisfactoria por el grupo médico.

Es importante recordar que los patrones de respuesta al tratamiento con los agentes moduladores de la respuesta inmune como ipilimumab, son muy diferentes a los de los agentes moleculares o la quimioterapia citotóxica, que son valorados con los criterios RECIST<sup>10</sup>. Los pacientes pueden presentar un empeoramiento transitorio de la enfermedad, manifestada como progresión de las lesiones conocidas o la aparición de nuevas lesiones antes de que la enfermedad se estabilice o el tumor desaparezca. Por lo tanto, se debe tener precaución ante el abandono temprano del tratamiento, lo cual no ocurrió en nuestro grupo de pacientes. Además, las respuestas pueden tomar más tiempo para que sean aparentes a diferencia de la terapia citotóxica. Algunos pacientes por lo tanto que no cumplen los criterios de respuesta objetiva pueden tener periodos prolongados de enfermedad estable que clínicamente son significativos<sup>11</sup>. Debido a lo anterior, en el presente estudio descriptivo la evaluación de los pacientes se hizo con estos criterios modificados para el tratamiento inmune de las neoplasias sólidas.

En un futuro tendremos más información de la utilidad del ipilimumab en otros contextos del melanoma. El grupo EORTC de melanoma está conduciendo un estudio fase III en pacientes con estadio III de alto riesgo (EORTC 18071, NCT00636168), en el cual posterior a resección quirúrgica completa, por designación al azar se asignó ipilimumab a dosis de 10 mg/Kg cada 3 semanas por 4 ciclos y posteriormente, cada 12 semanas por un total de 3 años vs. placebo. Esto con la finalidad de determinar si este tratamiento previene recurrencia. El estudio ya completó reclutamiento y sus resultados están aún pendientes<sup>12</sup>.

Otro estudio está comparando ipilimumab vs. interferón alfa a altas dosis, en pacientes con melanoma reseccionado estadios IIIB, IIIC o IV, éste aún está reclutando pacientes (NCT01274338)<sup>13</sup>. Actualmente se requieren estudios clínicos que determinen la secuencia óptima de ipilimumab y terapias blanco, específicamente aquellos pacientes con mutaciones en BRAF, en los cuales ciertos subgrupos se pueden beneficiar primero de la administración de ipilimumab seguido de vemurafenib o dabrafenib<sup>14</sup>.

Una segunda vía inhibitoria es la del receptor PD-1, el cual es de retroalimentación negativa, expresándose en la superficie de los linfocitos-T activados. Cuando PD-1 se une a su ligando (PD-L1, generalmente presente en la superficie de las células tumorales), disminuye la capacidad de los linfocitos-T de montar una respuesta inmune efectiva. Existen anticuerpos dirigidos en contra de PD-1 (lambrolizumab<sup>15</sup>) y PD-L1 (nivolumab<sup>16</sup>), que pueden aumentar la respuesta inmune del huésped en contra de las células malignas del melanoma. En la actualidad, ambos anticuerpos monoclonales contra PD-1 se están evaluando en estudios clínicos con designación al azar, tanto como monodrogas como en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado. La participación de los pacientes en estos ensayos clínicos se mantiene como una prioridad para este grupo, con el fin de mejorar sus desenlaces.

## Conclusión

El uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico en el Hospital Médica Sur fue bien tolerado por los pacientes, con un perfil tóxico aceptable y tasas de respuesta con beneficio clínico similar a otras series publicadas previamente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2666.
2. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(10):588.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-2516.
4. Antoni R. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366:2517-2519.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. National Cancer Institute. Mayo 28, 2009.
6. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-7420.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-723.
8. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010;10:9.
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-2526.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247.
11. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010;37(5):533-546.
12. Consultado en junio de 2014. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00636168?term=NCT00636168&rank=1>
13. Consultado en junio de 2014. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338?term=NCT01274338&rank=1>
14. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012;10:107.
15. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-144.
16. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-133.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (*Pap Score*) en Cuidados Paliativos

Benjamín Luis López-Nogales\*

Jefatura de la Clínica de Cuidados Paliativos, Centro Estatal de Oncología (CEO), Hermosillo, Son., México

### PALABRAS CLAVE

Índice Pronóstico de Supervivencia (*PaP Score*); Pronóstico de supervivencia; Índices y escalas pronósticas; Situación terminal; Cuidados Paliativos; México.

### Resumen

**Introducción:** Conocer el pronóstico de supervivencia es ya una exigencia por parte del enfermo con cáncer en situación terminal, en consecuencia, quien valide el pronóstico, deberá tener los conocimientos necesarios sobre los diferentes índices o escalas de supervivencia, que se aplican actualmente en las diferentes Unidades de Cuidados Paliativos. Para conocer el pronóstico del cáncer terminal en nuestra Unidad, se propone aplicar al ingreso del paciente, el índice pronóstico *PaP Score* y validar su utilidad, con el fin de mejorar el sistema asistencial del enfermo ante una muerte inminente.

**Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de 22 meses de la expectativa de vida, de 128 pacientes con cáncer terminal, que ingresaron a la Clínica de Cuidados Paliativos del Centro Estatal de Oncología (CEO), a quienes se les aplicó el Índice Pronóstico de Supervivencia (*PaP Score*), para establecer las 3 categorías pronósticas de supervivencia a 30 días.

**Resultados:** Fueron 128 pacientes en total, 79 conformaron el grupo A (61.71%), con promedio de supervivencia 135.01 días, 31 el grupo B (24.22%), con promedio de supervivencia 89 días y, 31 el grupo C (14.07%), con promedio de supervivencia 20.5 días.

**Discusión:** La aplicación del índice *PaP Score* es una herramienta útil para los profesionales de la salud, ya que otorga un pronóstico de supervivencia de los pacientes con cáncer en situación terminal, que ayuda a planear y ejecutar con prontitud las labores asistenciales de los enfermos menos favorecidos de las categorías (B y C). Estos resultados permiten establecer medidas institucionales, para que el envío de pacientes a Cuidados Paliativos se realice en forma correcta.

### KEYWORDS

Survival Prognostic Index (*PaP Score*); Survival prognosis; Prognostic indexes and scales; Terminal

### Validation of the Survival Prognostic Index (*PaP Score*) in Palliative Care

#### Abstract

**Introduction:** Knowing the survival prognosis is already a demand of the terminally ill cancer patient; therefore, clinicians who validate the prognosis must have the necessary knowledge on the different survival indexes and scales that are currently used in different Palliative Care Units. In

\* Autor para correspondencia: Clínica de Cuidados Paliativos, Centro Estatal de Oncología de Sonora. Reforma Final esquina con Río San Miguel Proyecto Vado del Río, C.P. 4800, Hermosillo, Son., México. Teléfono: 213 2222, ext. 8234. Correo electrónico: drlopeznogales@hotmail.com (Benjamín Luis López-Nogales).

situation; Palliative Care; Mexico.

order to know the prognosis for terminal cancer patients in our unit, we propose applying the Palliative Prognostic Score (PaP Score) index upon the patient's admission and validating its usefulness, in order to improve the health care system for the patient facing imminent death.

**Material and methods:** Observational, retrospective, 22-month study on the life expectancy of 128 terminally ill cancer patients admitted at the Centro Estatal de Oncología (CEO) palliative care clinic, where the Survival Prognostic score (PaP score) was applied in order to establish the 3 survival prognostic categories at 30 days.

**Results:** There were a total of 128 patients: 79 were included in group A (61.71%), with an average survival of 135.01 days, 31 in group B (24.22%), with an average survival of 89 days, and 31 in group C (14.07%) with an average survival of 20.5 days.

**Discussion:** The use of the PaP Score index is a useful tool for healthcare professionals, since it provides with a survival prognosis for terminally ill cancer patients, which helps to rapidly plan and implement healthcare interventions for patients in the less favored categories (B and C). These results allow for institutional measures to be implemented in order for patient referrals to Palliative Care to be carried out correctly.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El cálculo del pronóstico de supervivencia es una herramienta útil para los profesionales de la salud, que atienden pacientes oncológicos en situación terminal en las Unidades de Cuidados Paliativos, exponiendo en forma realista el curso de la enfermedad, llevando a tomar decisiones más acertadas y expeditas en el trato al enfermo y su familia.

La mayor parte del tiempo los médicos son cuestionados por el paciente y la familia, sobre todo cuando se tienen enfermedades muy graves, acerca de la expectativa de vida. El proporcionar un pronóstico basado sólo en la experiencia del profesional o por el tipo de enfermedad, puede llegar a traer grandes riesgos de cometer errores, como sería el sobrestimar la supervivencia (el error más común), que puede ocasionar frustración en las familias, provocando sentimientos de tiempo robado de convivencia con su ser querido, o el de enfrentar largas convalecencias, cuando se tenían expectativas de pronósticos con muy corta esperanza de vida<sup>1-3</sup>.

Los estudios disponibles sobre pronóstico de supervivencia no han mostrado cómo predecir en forma realista, la supervivencia del paciente oncológico en situación terminal; no obstante, se han analizado variables que se agrupan en 4 grandes grupos:

1. La capacidad funcional.
2. Los síntomas y signos clínicos.
3. Los datos analíticos.
4. La impresión clínica del profesional.

Estas variables, en forma combinada, integran varias escalas e índices pronósticos que son utilizados en las diferentes Unidades de Cuidados Paliativos y que han venido a dar certidumbre con un criterio amplio, universal y acertado, en el modo de calcular el pronóstico de supervivencia; en las tablas 1 a 4 se describen los más utilizados: el Índice de Funcionalidad Karnofsky (IK), la Escala de Funcionalidad en Cuidados Paliativos (*PPSv2*, por sus siglas en inglés *Palliative Performance Scale*), el Índice de Pronóstico Paliativo (*PPI*, por sus siglas en inglés *Palliative Prognostic Index*) y el Índice Pronóstico de Supervivencia (*PaP Score*, por sus siglas en inglés *Palliative Prognostic Score*)<sup>4-7</sup>.

**Tabla 1** Índice de Funcionalidad Karnofsky (IK)

Valor %	Capacidad funcional
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar una actividad normal signos o síntomas menores de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad
70	Se preocupa por sí mismo, incapacidad de llevar una actividad normal o realizar un trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
40	Incapacitado, requiere cuidados y asistencia especial
30	Severamente incapacitado, la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
20	Requiere hospitalización, severamente enfermo, requiere tratamiento de soporte
10	Moribundo
0	Muerte

El primer objetivo del presente artículo es establecer por parte del equipo de trabajo de la Clínica de Cuidados Paliativos, un plan de tratamiento y seguimiento, acorde a las necesidades del paciente, que implique programar o reprogramar el número de consultas o visitas domiciliarias, así como brindar consejería sobre el manejo de la agonía, urgencias en casa, etc., que lleve a dar una mejor atención del binomio paciente/familia.

**Tabla 2** Índice de Pronóstico Paliativo (*PPI*, por sus siglas en inglés *Palliative Prognostic Index*)

<i>Palliative Performance Status (PPS)</i>		10-20	4
		30-50	2.5
		>60	0
		Normal	0
Síntomas clínicos	Vía oral libre	Moderadamente reducida	1
		Severamente reducida	2.5
Edemas			1
Disnea de reposo			3.5
Delirium			4.5
PPI		>6	Supervivencia 3 semanas
		>4	Supervivencia 6 semanas

El segundo objetivo es dar una respuesta al enfermo y su familia que le sea satisfactoria sobre el curso y futuro de su enfermedad, ante la pregunta clásica “¿cuánto me queda de vida?”, que les permita adecuar sus recursos y el tiempo suficiente para prepararse ante una muerte inminente.

## Material y métodos

Se realiza un estudio observacional y retrospectivo, de 22 meses comprendidos entre el 01 de enero de 2012 al 30 de octubre de 2013, con una muestra de 128 pacientes adultos con cáncer en situación terminal, que ingresaron por primera vez a la Clínica de Cuidados Paliativos del Centro Estatal de Oncología (CEO) de Sonora, México. A éstos, se les valoró el pronóstico de supervivencia, en base al instrumento de medición Índice Pronóstico de Supervivencia *PaP Score*, todos ellos orientados en que llevarsen como común denominador el “síndrome de cáncer terminal”, sin importar la extirpe tumoral.

## Resultados

Fueron 128 pacientes, 83 del sexo femenino y 45 del masculino, con una edad promedio de 54.7 años del sexo femenino y 56.1 del masculino. Al aplicarles el Índice *PaP Score*, se encontraron 79 pacientes en el grupo A (61.71%) con probabilidad de sobrevivir a 30 días mayor a 70%, con un promedio de supervivencia de 135.01 días y una mediana de 125 días, 26 pacientes aún con vida (fig. 1); 31 pacientes en el grupo B (24.22%) con probabilidad de sobrevivir a 30 días del 30% al 70%, con un promedio de supervivencia de 89 días y una mediana de 65.5 días, 3 pacientes aún con vida (fig. 2) y; 18 pacientes en el grupo C (14.07%) con probabilidad de sobrevivir a 30 días menor a 30%, con un promedio de supervivencia de 20.55 días y una mediana de 17 días (fig. 3).

**Tabla 3** Escala de Funcionalidad en Cuidados Paliativos (*PPSv2*, por sus siglas en inglés *Palliative Performance Scale*). Victoria Hospice Society (traducida)

%	Deambulaci3n	Actividad/evidencia de enfermedad	Autocuidado	Ingesta	Conciencia
100	Completa	Normal Sin evidencia	Completo	Normal	Completa
90	Completa	Normal Alguna evidencia	Completo	Normal	Completa
80	Completa	Normal con esfuerzo Alguna evidencia	Completo	Normal o reducida	Completa
70	Reducida	Incapacidad laboral Alguna evidencia	Completo	Normal o reducida	Completa
60	Reducida	Incapacidad para trabajo dom3stico o hobbies Enfermedad significativa	Ayuda ocasional	Normal o reducida	Completa o confusa
50	Principalmente recostado o sentado	Incapacidad total/Enfermedad extensa	Ayuda constante	Normal o reducida	Completa o confusa
40	Principalmente en cama	Incapacidad total/Enfermedad extensa	Ayuda constante	Normal o reducida	Completa/Confuso/Obnubilado
30	Totalmente postrado en cama	Incapacidad total/Enfermedad extensa	Cuidado total	Reducida	Completa/Confusa/Obnubilada
20	Totalmente postrado en cama	Incapacidad total/Enfermedad extensa	Cuidado total	Sorbos m3nimos	Completa/Confusa/Obnubilada
10	Totalmente postrado en cama	Incapacidad total/Enfermedad extensa	Cuidado total	Cuidados de boca	Obnubilada o en coma
0	Fallecido	-	-	-	-

**Tabla 4** Índice Pronóstico de Supervivencia (*PaP Score*, por sus siglas en inglés *Palliative Prognostic Score*)

		Puntos
Disnea	No	1
	Si	0
Anorexia	No	1.5
	Si	0
IK	> 50%	0
	30%-40%	2.5
	10%-20%	0
	> 12	2
Predicción clínica (semanas)	11-12	2.5
	9-10	2.5
	7-8	4.5
	5-6	6
Leucocitos	3-4	8.5
	1-2	0
	4,800-8,500 cél/mm <sup>3</sup>	0.5
	8,501-11,000 cél/mm <sup>3</sup>	1.5
Linfocitos	>11,000 cél/mm <sup>3</sup>	0
	20%-40%	1
	12%-19.9%	2.5
Grupos de riesgo		Puntos
	Probabilidad de supervivencia a 30 días > 70%	0-5.5
	30-70%	5.6-11
	< 30%	11.1-17.5

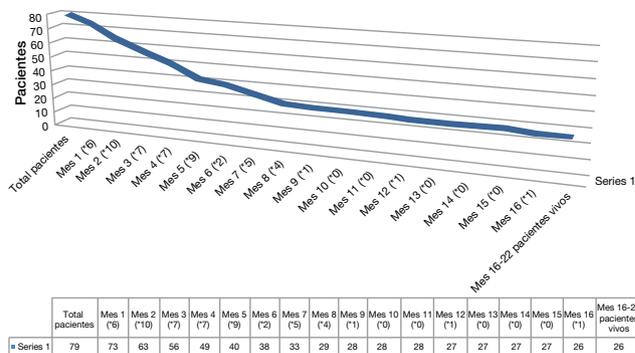
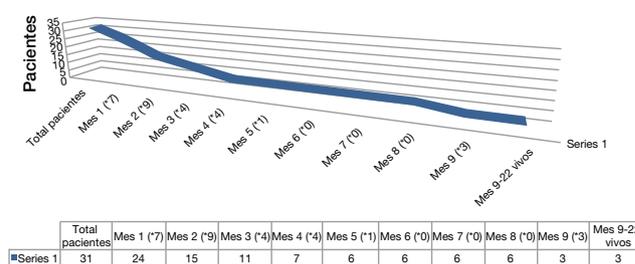
IK: Índice de Funcionalidad Karnofsky

## Discusión

El estudio muestra que no se están enviando pacientes a la Clínica de Cuidados Paliativos en forma adecuada, por lo que debe realizarse la aplicación del *PaP Score* en todos los enfermos antes de enviarlos a la Clínica, para así poder conocer el pronóstico de supervivencia y que éstos puedan recibir los Cuidados Paliativos en tiempo y forma adecuados, para poder garantizar una atención con excelencia.

## Conclusiones

La validación del pronóstico de supervivencia por medio de la implantación y aplicación del Índice Pronóstico de Supervivencia *PaP Score*, al ingreso del paciente oncológico en situación terminal a Cuidados Paliativos, es una herramienta útil, que ayuda muy acertadamente a predecir la supervivencia, clasificando correctamente a los pacientes en 3 grupos pronósticos, lo cual sirve para poder planear un mejor esquema de atención.

**Figura 1** Mortalidad y supervivencia, grupo A.**Figura 2** Mortalidad y supervivencia, grupo B.

Los resultados de esta revisión marcan la correspondencia de la clasificación de supervivencia (grupos A, B y C), con el tiempo de avenimiento de la muerte (fig. 4), lo cual llevó a que se realizaran cambios en la programación de consultas y visitas domiciliarias, sobre todo de aquellos a quienes la clasificación no les favoreció (grupos C y B), obteniendo una mayor atención por parte del equipo de Cuidados Paliativos.

Dentro del análisis, en el grupo A existen 29 enfermos vivos con supervivencia mayor a 18 meses, en buenas condiciones generales, todos ellos fueron canalizados a la Clínica sólo con el valor predictivo del IK, el cual estaba por arriba del 90%. Este estudio viene a demostrar que es necesario aplicar, otros índices predictivos de sobrevivencia, que han mostrado ser más eficaces que el IK en forma aislada, uno de ellos sería establecer la escala *PPSV2* en las áreas en donde se otorgan tratamientos oncológicos (Quimioterapia, Radioterapia, Braquiterapia), y validados en forma diaria o semanal por el médico o el personal a cargo del enfermo; esto evitaría tratamientos innecesarios y mejoraría el acceso de los enfermos a los Cuidados Paliativos con mejores pronósticos de supervivencia<sup>7</sup>.

Para futuros estudios sería importante comparar la validación del pronóstico de supervivencia durante el ingreso del paciente a la Clínica de Cuidados Paliativos,

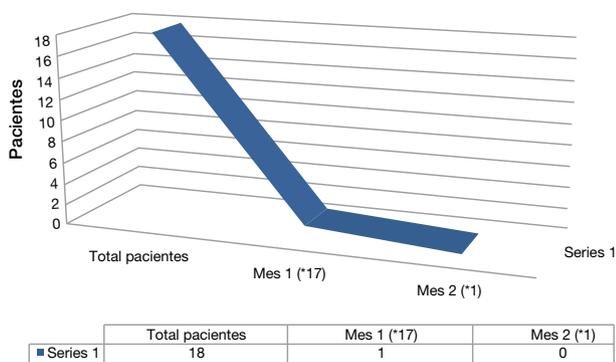


Figura 3 Mortalidad y supervivencia, grupo C.

mediante la aplicación del *PaP Score* en forma aislada vs. una combinación de ésta con el *PPI*, y así obtener resultados más precisos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Referencias

- Díaz Nova J, Gallego Machado BR. El Pronóstico. *Rev Cubana Gen Integr* 2004;20(2).
- Sánchez MC, López Romero A. El pronóstico de los pacientes en situación terminal. *Jano* 2003;LXIV(1466):686-692.
- Martínez I. ¿Qué informar al paciente con cáncer? (Editorial). *Rev Cubana Oncol* 1993;9(2):53-54.
- Trujillo A, Allende S, Verástegui E. Utilidad del Índice Pronóstico Paliativo (PPI) en pacientes con cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013;12(4).

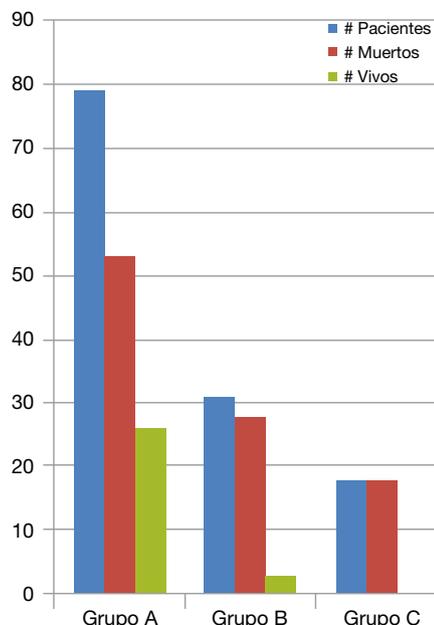


Figura 4 Supervivencia entre grupos.

- Méndez JJ, Vila Meizoso B, Nerin Sanchez CB, et al. Evaluación prospectiva del *PaP Score* en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados paliativos. *Unidad de Medicina Paliativa. Hospital Universitario ¿Nuestra Señora del Perpetuo Socorro?, Albacete. Rev Med Pal* 2008;15(4):205-209.
- Requena López A. Validación de un modelo pronóstico de supervivencia, basado en parámetros biológicos, para pacientes con cáncer terminal atendidos en ámbito domiciliario. *Rev Med Pal* 2013;20(01):337-338.
- Chow E, Harth T, Hruby G, et al. How Accurate are physicians' Clinical Predictions of Survival and the Available Prognostic Tools in Estimating Survival Times in Terminally Ill Cancer Patients? A Systematic Review. *Clinical Oncology* 2001;13:209-218.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Laringectomía subtotal supracricoidea. La importancia del análisis histopatológico

Manuel García-Sánchez<sup>a</sup>, Elizabeth Romero-Durán<sup>b</sup>, Alejandra Mantilla-Morales<sup>b</sup> y José Francisco Gallegos-Hernández<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamentos de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de laringe;  
Laringectomía parcial;  
Laringectomía;  
México.

**Resumen** El objetivo del tratamiento quirúrgico conservador del cáncer laríngeo (CaL) es obtener control oncológico con preservación de la función laríngea, a su vez, la preservación de la función debe de entenderse como la conservación de la capacidad del paciente para ventilar por vía normal sin traqueotomía y sin aspiración, manteniendo habla inteligible. Este propósito se logra manteniendo un balance entre 2 aspectos fundamentales, la adecuada selección del paciente (con base en la extensión tumoral y la función laríngea preoperatoria) y un adecuado análisis histopatológico de la pieza quirúrgica. La laringectomía subtotal supracricoidea (LSSC) es la técnica quirúrgica conservadora de la voz, que oncológicamente ofrece la mejor posibilidad de control en pacientes con cáncer localmente avanzado de laringe; su adecuado análisis histopatológico permite estadificar y seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento adyuvante evitando terapias innecesarias, y permite diseñar un programa de seguimiento y vigilancia con base en los factores de riesgo.

El objetivo del presente manuscrito es señalar los puntos clave en la evaluación histopatológica de la pieza de LSSC.

La adecuada comunicación entre el cirujano y el patólogo, el ofrecer información completa de la evaluación preoperatoria clínica y el conocimiento de los puntos clave en la evaluación de la pieza (sitios de probable fuga tumoral y márgenes de sección quirúrgica), son parámetros fundamentales para lograr la adecuada evaluación histopatológica del espécimen quirúrgico.

### KEYWORDS

Laryngeal cancer;  
Partial laryngectomy;  
Laryngectomy;  
Mexico.

### Subtotal supracricoid laryngectomy. The importance of histopathological analysis

**Abstract** The aim of conservative surgical treatment of laryngeal cancer is to obtain oncologic control with preservation of the laryngeal function and, in turn, function preservation must be understood as the preservation of the patient's ability to ventilate normally without

\* Autor para correspondencia: Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc N° 330, Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F., México. Teléfono: 5627 6900, ext. 22670. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx (José Francisco Gallegos-Hernández).

tracheotomy and without aspiration, while maintaining speech intelligibility. This purpose is met by maintaining a balance between 2 fundamental aspects: an adequate selection of the patient (based on tumor extension and preoperative laryngeal function), and an adequate histopathological analysis of the surgical specimen. Supracricoid subtotal laryngectomy (SCSL) is the voice-preserving surgical technique that oncologically offers the best possibility of control in patients with locally advanced laryngeal cancer; its adequate histopathological analysis allows for the staging and selection of adjuvant therapy candidate patients, thus avoiding unnecessary therapies, and it allows for a risk factor-based monitoring and surveillance program to be designed. The purpose of the present manuscript is to highlight the key points in the histopathological assessment of the surgical SCSL specimen.

An adequate communication between the surgeon and the pathologist, offering complete information on preoperative clinical evaluation and knowledge of the key points in the assessment of the surgical specimen (sites of probable tumor leakage and surgical resection margins) are fundamental parameters in order to achieve an appropriate histopathological evaluation of the surgical specimen.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente originada en el epitelio de las vías aerodigestivas superiores (VADS) en general, y en el de laringe en particular; GLOBOCAN<sup>1</sup> calcula en su último reporte publicado en 2008, que se diagnostican 156,877 nuevos casos de cáncer laríngeo (CaL) al año en todo el mundo, lo cual lo posiciona en el lugar 17 entre todas las neoplasias sólidas, con incidencia mundial de 2.1%; en América Latina, México tiene incidencia similar a la mundial (2.1%) y ocupa el lugar 16; la Dirección General de Epidemiología reportó en el 2008 el registro de 855 casos nuevos de CaL con tasa de 0.8 por 100,000 habitantes, 0.2% del total de defunciones y 1.3% del total de tumores<sup>2</sup>.

El país con mayor incidencia en América Latina y el Caribe es Cuba con 11.8%, seguido por Uruguay con 5.2%. La mortalidad por CaL en el mundo fue de 83,376 personas en 2012, con riesgo acumulado de 0.13.

Al igual que el resto de los carcinomas originados en VADS, el factor etiológico más importante es el tabaquismo<sup>3,4</sup>; el consumo inmoderado de alcohol juega un papel importante en la génesis de tumores supraglóticos, pero no en el carcinoma glótico.

La laringe tiene origen embriológico distinto, lo que permite dividirla en 3 regiones: supraglótica (por arriba de las cuerdas vocales), glótica (cuerdas vocales y comisura anterior) y subglótica (por debajo de las cuerdas); el sitio en el que con mayor frecuencia se presenta esta neoplasia es la región glótica o cordal<sup>5</sup>.

El tratamiento del CaL depende de la etapa de la neoplasia y de las condiciones generales del paciente, el objetivo de la terapéutica es lograr un balance adecuado entre el control oncológico y la preservación de la fonación y ventilación por vía natural.

En pacientes en los que se intenta conservar la función laríngea se debe considerar a la unidad cricoaritenoides, como la unidad funcional de la laringe, la cual está formada por el cartílago aritenoides, el cartílago cricoides, los músculos cricoaritenoides posterior y lateral, músculos interaritenoides, y los nervios laríngeo inferior y laríngeo superior;

la preservación de estas estructuras durante la cirugía funcional permite obtener éxito fisiológico; es esta unidad la que permite la adecuada fonación y la deglución sin aspiración<sup>5,6</sup>.

En neoplasias laríngeas iniciales (T1-T2), el tratamiento es unimodal (cirugía endoscópica con resección láser, radioterapia radical a la caja laríngea o cirugía abierta preservadora de voz), sin embargo en neoplasias local o locoregionalmente avanzadas el tratamiento suele ser mutilante, lo cual implica remoción de la caja laríngea y traqueotomía definitiva; la rehabilitación de la voz se logra con el método foniatrico o con el protésico.

Existen pacientes en “etapas intermedias”, esto es, pacientes con tumores que aunque son localmente avanzados no tienen disfunción importante de la fonación ni de la deglución, la voz a pesar de la neoplasia es de calidad aceptable y la movilidad cordal y/o aritenoides son adecuadas, estos pacientes suelen estadificarse como T2, T3 y ocasionalmente T4a, en ellos la terapéutica habitual es la laringectomía total (LT) seguida de radioterapia o quimio-radioterapia, según los factores pronóstico; es para este grupo de pacientes que la laringectomía subtotal supracricoides (LSSC) y la reconstrucción con cricohioidoepiglotopexia (CHEP) ha sido diseñada (fig. 1). El objetivo de este procedimiento quirúrgico es el mismo de la terapéutica del CaL; lograr un balance entre la fonación-ventilación natural y el control oncológico satisfactorio, obteniendo una tasa de curación igual a la LT seguida de radioterapia<sup>6-9</sup>.

La LSSC+CHEP está indicada en pacientes con neoplasias avanzadas pero funcionalidad laríngea adecuada, pacientes que de otra forma, bajo la perspectiva del tratamiento estándar son considerados candidatos a LT. La LSSC+CHEP es un paso antes de la LT y un último intento de la conservación de la función laríngea<sup>8-10</sup>.

Para lograr el propósito se requiere no sólo de la selección de los pacientes<sup>9</sup>, sino una adecuada evaluación de la pieza operatoria, esto nos permite asegurar la remoción completa del tumor, siendo punto clave para disminuir la tasa de recaída neoplásica.

El objetivo del presente manuscrito es señalar los puntos importantes y claves para el adecuado estudio histopatológico

de la pieza de LSSC, en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe.

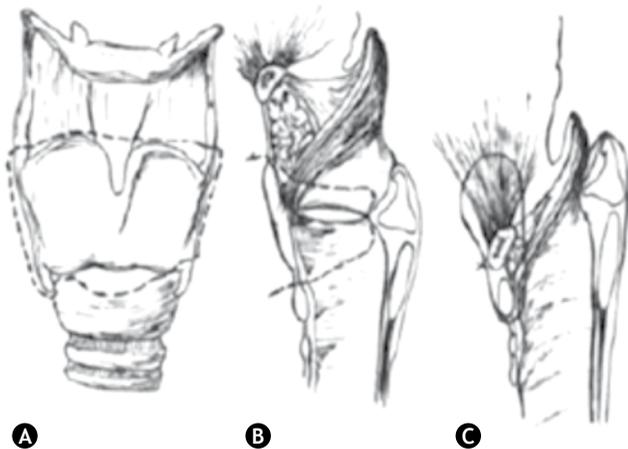
### Laringectomía subtotal supracricoidea

Descrita inicialmente por Majer<sup>11</sup> y popularizada por Jean-Jaques Piquet<sup>12</sup> en Lille, Francia; actualmente, esta técnica es considerada como una alternativa segura y funcional antes de la LT en pacientes con CaL localmente avanzado. Se trata de un procedimiento conservador diseñado para pacientes con tumores que invaden el espacio paraglótico pero que conservan la movilidad del cartílago aritenoides ipsilateral, así como para aquellos con tumores de la comisura anterior que penetran en el espesor submucoso aún con infiltración incipiente de la cara interna de la quilla del cartílago tiroides y la porción cartilaginosa del espacio hiotiroepiglótico (EHTE) y tumores que invaden el pie de la epiglotis, sin llegar a la cara laríngea de la misma, sin invasión masiva del EHTE o con invasión del tercio inferior de la epiglotis sin invasión suprahioidea<sup>10</sup> (fig. 1).

Esta técnica se encuentra contraindicada en presencia de infiltración subglótica, fijación aritenoidea, fijación cordal bilateral, infiltración tomográfica del EHTE, tumor extralaringeo e infiltración importante del cartílago tiroides<sup>10</sup>.

El pronóstico de los pacientes sometidos a LSSC depende de los hallazgos obtenidos en la evaluación histológica del espécimen. Uno de los factores más importantes en el pronóstico de la recurrencia local es el estado de los márgenes quirúrgicos; la presencia de infiltración tumoral en el margen de sección se asocia a recurrencia local entre 22% y 70%, y la presencia de displasia en los márgenes quirúrgicos se asocia a recurrencia de la enfermedad en un periodo más corto, que si los márgenes se encuentran sanos<sup>13,14</sup>.

La identificación de los factores pronóstico en el espécimen quirúrgico requiere de una evaluación sistemática<sup>15</sup>, que permita identificar el tamaño real del tumor, la presencia o no de infiltración tumoral a estructuras vecinas y la extensión neoplásica por los diferentes espacios anatómicos de la laringe.



**Figura 1** Envío a estudio histopatológico de la pieza de laringectomía subtotal supracricoidea, con esquema que muestra el sitio del tumor y la magnitud de la intervención.

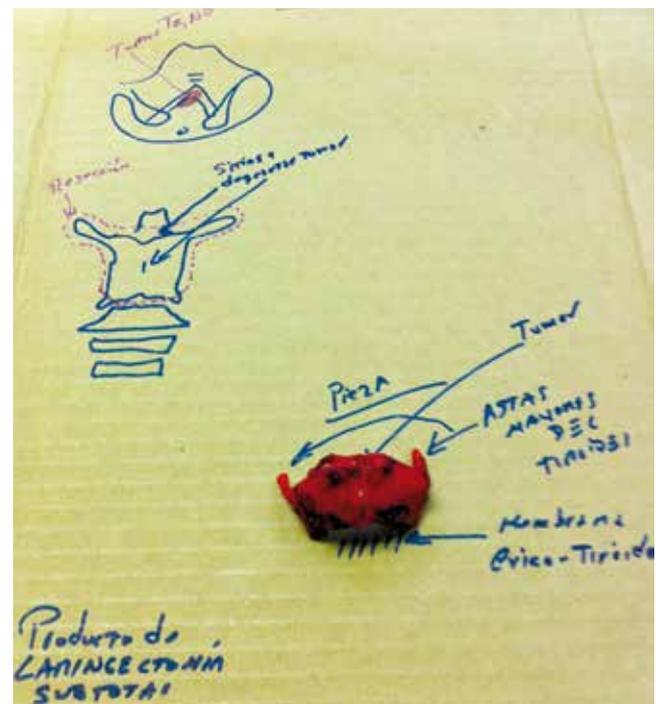
### Recomendaciones para el manejo de especímenes producto de LSSC

*Reconocer las estructuras anatómicas de la pieza enviada:* el espécimen debe ser enviado a su evaluación histopatológica con adecuada orientación de las estructuras anatómicas, del sitio del tumor, un esquema o dibujo que señale el sitio de origen del tumor así como los márgenes de sección (fig. 2), e información en relación a la cinética laríngea preoperatoria (movilidad cordal y aritenoidea).

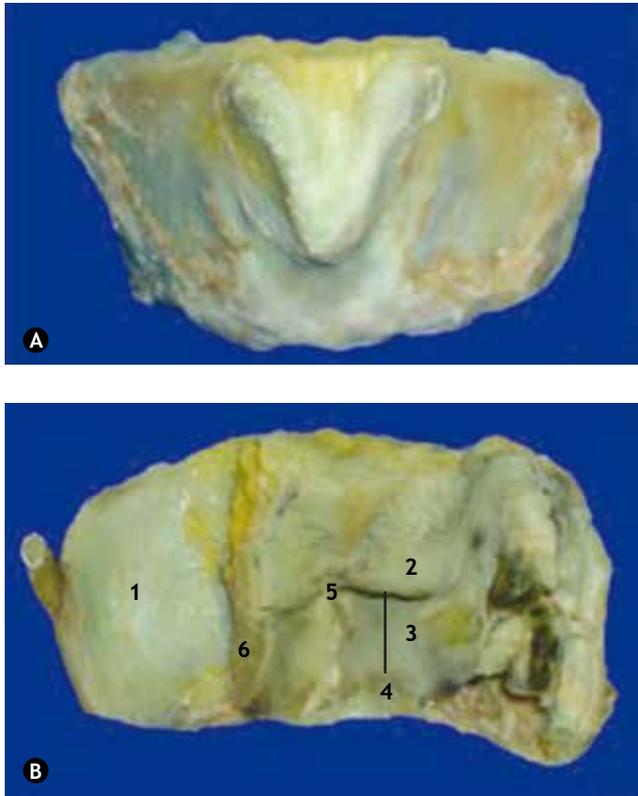
El espécimen de la LSSC incluye cartílago tiroides y espacio paraglótico bilateral en su totalidad, ambas cuerdas vocales, con ventrículos de Morgagni, ambas bandas ventriculares, la comisura anterior, el pie de la epiglotis seccionado justo en su límite con el borde superior del cartílago tiroides (porción supratiroidea) y puede o no incluir el cartílago aritenoides del mismo lado de la cuerda con neoplasia (fig. 3).

Los bordes quirúrgicos se identifican y entintan con colores diferentes. El margen superior corresponde a la mucosa del pie de la epiglotis, el inferior a la mucosa que recubre el borde superior del cartílago cricoides en su límite con el cartílago tiroides (membrana cricotiroidea) y el posterior, al segmento posterior de la cuerda vocal en el ligamento cricovocal. Ocasionalmente se incluye el cartílago aritenoides ipsilateral.

Se debe medir el tumor en fresco y la distancia a la que se encuentra de los bordes quirúrgicos, se identifica la localización del mismo y su extensión longitudinal y horizontal. La pieza se fija en formol al 10% por 24 horas. Se realizan cortes sagitales de 3 mm de grosor y se fotografian para compararlos con los cortes histológicos; si el cartílago tiroides está calcificado, los cortes se pueden realizar con



**Figura 2** Detalle de la técnica quirúrgica de la laringectomía subtotal.



**Figura 3** Análisis macroscópico del espécimen.

segueta o con tijeras de uso rudo y se descalcifica por 24 horas. Se realiza un corte paralelo al borde posterior de aproximadamente 3-4 mm, que se cortará a lo largo para aumentar la superficie a evaluar.

Los cortes sagitales realizados permiten valorar en un solo corte los límites quirúrgicos superior e inferior, la banda y cuerda vocal, el ventrículo, el espacio paraglótico y el cartílago tiroideos; en el corte central la comisura anterior, y en el corte más posterior el tercio posterior de la cuerda vocal (región cordoaritenoidea) o el cartílago aritenoides. Se evalúa en cada uno de los cortes si hay o no infiltración por el tumor de las estructuras referidas.

Se deben de incluir todos los cortes sagitales para el estudio histopatológico. En la evaluación microscópica del espécimen se debe determinar el tipo histológico de la neoplasia, grado de diferenciación, espesor máximo de la misma, infiltración a espacio paraglótico, infiltración a comisura anterior y cartílago tiroides, invasión vascular, invasión perineural, presencia de displasia o carcinoma *in situ* en la mucosa adyacente y por último, corroborar el estado de los límites quirúrgicos. Se considera margen positivo cuando las células neoplásicas están en contacto con la tinta del límite quirúrgico<sup>16</sup>.

El reporte histopatológico del análisis de la pieza de LSSC (fig. 4), debe incluir:

1. Especimen enviado y tipo de procedimiento realizado.
2. Localización de la neoplasia (sitios anatómicos infiltrados por el tumor).
3. Tipo histológico.



**Figura 4** Imagen microscópica del espécimen de laringectomía subtotal supracricoidea. Se identifican las siguientes estructuras: 1. Cartílago tiroides; 2. Banda ventricular; 3. Cuerda vocal; 4. Ventrículo de Morgagni; 5. Comisura anterior; 6. Espacio paraglótico

4. Grado histológico.
5. Tamaño del tumor.
6. Espesor del tumor (crecimiento vertical hacia espacio paraglótico) medido en milímetros, a partir de la membrana basal del epitelio de revestimiento.
7. Extensión de la neoplasia.
8. Infiltración o no de la comisura anterior.
9. Infiltración o no del cartílago tiroides.
10. Invasión vascular.
11. Invasión perineural.
12. Presencia o ausencia de displasia o carcinoma *in situ* en mucosa adyacente.
13. Estado de bordes quirúrgicos: los sitios en donde con mayor frecuencia se pueden encontrar los márgenes de sección infiltrados por tumor son la unión de la cuerda vocal con la mucosa aritenoidea (sitio de corte posterior) o bien el propio aritenoides -si éste se incluyó en la cirugía-, la presencia de tumor en él implica extensión del mismo a la región interaritenoidea y gran riesgo de residuo tumoral en el aritenoides remanente, la mucosa localizada por debajo de la comisura anterior; sitio de corte inferior, entre el límite de la glotis con la subglotis y la mucosa por debajo de las cuerdas vocales, lo que implica infiltración tumoral subglótica.

## Conclusiones

La LSSC es una alternativa terapéutica en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado pero con función laríngea satisfactoria, la selección de los pacientes candidatos a esta técnica se basa en 3 puntos: identificación de los sitios anatómicos laríngeos invadidos por el tumor, evaluación de la funcionalidad laríngea antes de la intervención y análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

El análisis histológico del espécimen requiere comunicación estrecha entre cirujano y patólogo para ofrecer la mayor información posible en relación al estado del tumor, cinética laríngea y márgenes de sección a analizar; de este estudio depende la adecuada estadificación patológica de la neoplasia a partir de la cual podemos diseñar el programa de seguimiento o una eventual terapia adyuvante; la inadecuada evaluación patológica puede conducirnos a reintervenir innecesariamente al paciente con la consecuente mutilación o a ofrecer radioterapia postoperatoria con el consecuente detrimento de la función, sin que fuese estrictamente necesario.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Consultado en junio de 2014. [www.sinais.salud.gob.mx](http://www.sinais.salud.gob.mx). 2008.
3. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj* 2006;74:187-193.
4. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: Diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41:673-695.
5. Agrawal N, Ha PK. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41:757-769.
6. Gallegos-Hernández JF. Cirugía parcial de laringe, técnica y resultados. *Cir Ciruj* 2010;78:351-455.
7. Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Suárez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62(3):231-238.
8. Tufano R, Stafford E. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41:741-755.
9. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head & Neck Oncology* 2009;1:12.
10. Gallegos-Hernández JF, Minauro-Muñoz GG, Arias-Ceballos H, et al. Faringo-laringectomías parciales para el tratamiento del cancer faringo-laríngeo. *Cir Cir* 2008;76:213-217.
11. Majer EH, Rieder W. Experiences with cricohioidopexy. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 1972;106:389.
12. Piquet JJ. Functional laryngectomy (cricohioidopexy). *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1976;1:7-16.
13. Gallo A, Manciooco V, Tropiano ML, et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *The Laryngoscope* 2004;114(4):616-621.
14. Gallo A, Manciooco V, Simonelli M, et al. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: Univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:620-625.
15. Mantilla-Morales A, Gallegos-Hernández JF. Estudio histopatológico en la pieza de laringectomía frontolateral. Puntos de interés clínico. *Cir Ciruj* 2005;73:315-318.
16. Buckley JG, Mac Lennan K. Cancer spread in the larynx: A pathologic basis for conservation surgery. *Head and Neck* 2000;22(3):265-274.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Imagenología en la estadificación y recurrencia del cáncer cervicouterino

Víctor Manuel Vargas-Hernández<sup>a,\*</sup>, Gustavo Acosta-Altamirano<sup>a</sup>, Víctor Manuel Vargas-Aguilar<sup>a</sup>, Mario Adán Moreno-Eutimio<sup>b</sup> y Agustín Isodoro Rodríguez-Blaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, México D.F., México

<sup>b</sup> Laboratorio de Inmunobiología, Hospital Juárez de México, México D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Radiología, Hospital Juárez de México, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino; Resonancia magnética; Tomografía computarizada; Tomografía por emisión de positrones; Estadificación; Recurrencia; Quimioterapia; Radioterapia; México.

**Resumen** El cáncer cervicouterino (CaCu) a nivel mundial es el segundo cáncer más común en mujeres y causa importante de morbilidad y mortalidad; su estadificación es necesaria para el manejo y pronóstico que se realiza clínicamente bajo anestesia de acuerdo al sistema propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); sin embargo, ésta tiene deficiencias para su evaluación y en lo referente a la resonancia magnética (RM), es importante y proporciona una medición objetiva del tamaño tumoral con alto valor predictivo negativo para invasión de los parametrios y afectación a estructuras adyacentes como recto o vejiga o estadio IVA. La tomografía por emisión de positrones y la RM desempeñan un papel clave en la identificación de la enfermedad recurrente, útil en la valoración ganglionar, metástasis a distancia y planificación de la radioterapia (RT). La RM es eficiente en la detección de enfermedad primaria, recurrente y respuesta terapéutica.

### KEYWORDS

Cervical cancer; Magnetic resonance; Computerized tomography; Positron emission tomography; Staging; Recurrence; Chemotherapy; Radiotherapy; Mexico.

### Imaging in cervical cancer staging and recurrence

**Abstract** Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide and an important cause of morbidity and mortality; staging is necessary for its management and prognosis and it is performed clinically under anesthesia, according to the system proposed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); however, this method shows deficiencies for assessment purposes and, in this regard, magnetic resonance imaging (MRI) is an important technique that provides an objective measurement of the tumor size with high negative predictive value for parametrial invasion and involvement of adjacent structures, such as

\* Autor para correspondencia: Insurgentes Sur N° 605-1403, Colonia Nápoles, C.P. 03810, México D.F., México. Teléfono: 5574 6647. Celular: 5552179782. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx (Víctor Manuel Vargas-Hernández).

rectum or bladder, or IVA stage. Positron emission tomography and MRI play a key role in recurrent disease identification and are useful for nodal and distant metastases assessment and for the planning of radiotherapy. MRI is efficient in the detection of primary disease, recurrence, and therapeutic response.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el segundo cáncer más común en mujeres, con más de medio millón de nuevos casos diagnosticados a nivel mundial<sup>1</sup>. El pico de incidencia ocurre entre las edades de 30 y 40 años en este siglo, la incidencia de CaCu y la tasa de mortalidad han disminuido en países desarrollados después de la introducción de programas de detección oportuna de cáncer (DOC), a través de la citología o Papanicolaou para detección secundaria de las lesiones escamosas intraepiteliales o cervicales<sup>2</sup>, sin embargo la tasa de sobrevivida para pacientes con CaCu invasivo no ha mejorado.

El CaCu es uno de los cánceres más comunes en mujeres de países en desarrollo, incluyendo Latinoamérica, África y Asia<sup>1</sup>, para su progreso es necesaria la exposición persistente al virus del papiloma humano (VPH), particularmente los genotipos 16 y 18. Con la introducción de la vacuna contra el VPH-16/18 se tendrá un impacto en la prevención del CaCu y enfermedades relacionadas con la infección por VPH<sup>3</sup>. El tipo histopatológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas o epidermoide, que representa 2 tercios de todos los casos de CaCu, el adenocarcinoma y adenoescamoso representan 10% a 25% de los casos<sup>1,2</sup>. La mayoría de pacientes con CaCu son asintomáticas en etapas tempranas, en avanzadas presentan síntomas como hemorragia vaginal.

Se revisará la estadificación del CaCu de acuerdo al sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y su comparación con la imagenología diagnóstica, particularmente la resonancia magnética (RM) en la estadificación primaria, detección de la recurrencia del CaCu y valor de la respuesta terapéutica.

## Sistema de estadificación del cáncer cervicouterino

La clasificación ampliamente utilizada para el CaCu es el sistema de la FIGO, este sistema<sup>1-4</sup> ha sido objeto de varias revisiones en las últimas décadas y la más reciente en 2009 (tabla 1). A diferencia de otros cánceres ginecológicos que se estadifican anatómicoquirúrgico, el CaCu es clínico, principalmente porque es más prevalente en países en desarrollo donde los recursos quirúrgicos y diagnósticos son limitados. La estadificación clínica bajo anestesia se complementa con otros procedimientos como cistoscopia, sigmoidoscopia y urografía excretora, los cuales ya no son obligatorios en el nuevo sistema de clasificación de la FIGO<sup>4</sup>.

La estadificación del CaCu por el sistema de FIGO por examen clínico bajo anestesia tiene deficiencias para evaluar

**Tabla 1** Estadificación del cáncer cervicouterino FIGO 2009

Estadio I: El CaCu está estrictamente limitado al cuello del útero (sin extensión al cuerpo)

- IA: El CaCu se diagnostica por microscopia. La ILV ya sea venosa o linfática, no afecta la clasificación
- IA1: El CaCu invade al estroma en < 3 mm y < 7mm en extensión horizontal
- IA2: El CaCu invade el estroma > 3 mm y < 5 mm con extensión horizontal < 7 mm
- IB: Es el CaCu de mayor tamaño que clínicamente es visible y está confinado al cuello uterino
- IB1: El CaCu es clínicamente visible < 4 cm en su mayor dimensión
- IB2: El CaCu es clínicamente visible > 4 cm en su mayor dimensión

Estadio II: El CaCu se ha extendido más allá del cuello uterino sin extensión a la pared pélvica y si afecta la vagina no llega a su tercio inferior

- IIA: El CaCu no se ha extendido al parametrio
- IIA1: El CaCu es < 4 cm
- IIA2: El CaCu es > 4cm
- IIB: El CaCu afecta el parametrio

Estadio III: El CaCu se extiende a la pared pélvica: en la exploración clínica al tacto rectal no existe espacio entre el tumor y la pared pélvica y/o se extiende al tercio inferior de la vagina

- IIIA: El CaCu se ha extendido al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pélvica
- IIIB: El CaCu se ha extendido a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o disfunción renal

Estadio IV: El CaCu es metastásico

- IVA: El CaCu infiltra la mucosa vesical o rectal y/o se extiende más allá de la pelvis misma (el edema mucoso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)
- IVB: El CaCu desarrolla metástasis a distancia (por ejemplo, a pulmón)

CaCu: cáncer cervicouterino; ILV: invasión linfovascular.

varios parámetros importantes, incluida la invasión a parametrios, paredes pélvicas laterales y tamaño tumoral (especialmente tumores endocervicales e infiltrantes). En consecuencia, se reconoce que la estadificación clínica cuando se compara con estadificación anatómicoquirúrgica es errónea hasta 32% de pacientes con estadio IB y 65% en estadio III, y la evaluación previa al tratamiento no sólo es importante para el

pronóstico, sino también para el tratamiento apropiado, que varía entre cirugía primaria en estadio temprano (etapa IIA1) y radioterapia (RT) inicial con la administración simultánea de quimioterapia (QT) basada en cisplatino o quimioradioterapia (QT-RT) en pacientes con etapas IB2/IIA2 (tumores > 4 cm) o enfermedad localmente avanzada (etapa IIB o mayor); se ha incorporado la RM y tomografía computarizada (CT) en la evaluación y planificación terapéutica de las pacientes con CaCu, cuando los recursos están disponibles<sup>1</sup>.

### Imagenología en cáncer cervicouterino

Los estudios de imagen desempeñan un papel importante en la evaluación del tamaño tumoral, afectación de los parametrios, pared pélvica, órganos adyacentes, ganglios linfáticos y metástasis a distancia. A pesar que el estado ganglionar no forma parte de la estadificación por FIGO, su estado tiene implicaciones pronósticas y ayuda en la extensión de campos para la RT.

### Resonancia magnética

Actualmente, el papel de la RM en Oncología Ginecológica ha evolucionado y es la modalidad de imagen utilizada en la estadificación inicial del CaCu. Se ha utilizado la calificación con los criterios por el Colegio Americano de Radiología (ACR) para su estadificación<sup>1</sup> y tiene una precisión global del 77% a 90%, es mejor que la CT para valorar la afectación de los parametrios en general comparando la RM y CT en pacientes con CaCu en etapas tempranas; la RM es equivalente a la CT para la estadificación preoperatoria en general, sin embargo, la RM es significativamente mejor para evaluación tumoral y afectación de parametrio, además la CT tiene una variabilidad interobservador mayor que la RM<sup>5</sup>, aunque la CT multidetector tendrá en el futuro un papel importante pero, en la actualidad, la RM es la principal.

La RM es superior para valorar los tejidos blandos y delimitación de los tumores cervicales y forma parte integral de la estadificación local de las pacientes con CaCu en países desarrollados y es importante en determinar la viabilidad de la cirugía conservadora, respuesta al tratamiento, detección de recidiva, complicaciones, tratamiento y planificación de la RT, limita o elimina la necesidad de pruebas diagnósticas o procedimientos quirúrgicos. Las técnicas de imágenes y preparación del paciente son fundamentales para asegurar la alta calidad de las imágenes diagnósticas de la RM. El paciente debe estar en ayunas durante 4 horas, se administran antiperistálticos para reducir la peristalsis, con la vejiga parcialmente llena al momento del estudio, en posición supina que proporciona mejores imágenes para reducir los artefactos de movimiento durante la respiración<sup>6</sup>. La dinámica multifase con contraste de la RM (DCE-RM) es útil, mejora la detección de tumores de pequeño tamaño con una profundidad de invasión al estroma entre 3.1 y 5.0 mm, con sensibilidad del 92% vs. 23% con la RM. Los tumores pequeños mejoran en fase dinámica temprana comparada con el aumento del epitelio y estroma cervical, es útil para distinguir los tumores recurrentes de la fibrosis por RT<sup>1,7</sup>.

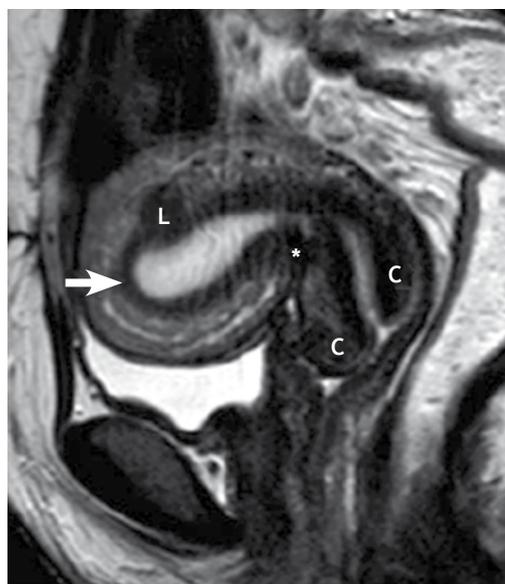
### Anatomía del útero y cuello uterino por resonancia magnética

En una mujer en edad reproductiva, el cuerpo uterino por lo general tiene 3 zonas distintas en las secuencias T2 (fig. 1). La intensidad central de señal de alta corresponde al endometrio y cualquier fluido en la cavidad endometrial. La zona de unión, una señal de banda de baja intensidad entre endometrio y miometrio exterior, corresponde a la tercera parte interna del miometrio.

El miometrio externo tiene una intensidad de señal intermedia, entre la zona de unión del endometrio y las secuencias ponderadas en T2. El cuello uterino normal se ve como un cilindro en las imágenes sagitales y como una estructura redonda sobre las imágenes oblicuas axiales donde el anillo de intensidad de señal típicamente baja, representa el estroma del cuello uterino y la señal de alta intensidad representa el canal cervical revestido por la mucosa endocervical que contiene secreciones<sup>7</sup>.

### Estadificación por resonancia magnética del cáncer cervicouterino

La estadificación por la FIGO requiere los siguientes procedimientos que se limitan a: colposcopia, cono de cuello uterino, cistoscopia, proctosigmoidoscopia y radiografía de tórax. La cistoscopia y proctoscopia sólo se realizan en pacientes con tumores voluminosos, para descartar invasión vesical y rectal. Los estudios de enema con bario se utilizan para evaluar la compresión extrínseca rectal por la masa cervical. En países desarrolladores, se realizan estudios de



**Figura 1** Anatomía del útero y el cuello uterino. La imagen sagital ponderada en T2 muestra la anatomía normal del útero. La zona de unión (flecha blanca) se visualiza como una señal de banda de intensidad baja, que corresponde a la parte interna del miometrio. El cuello uterino normal (C) se visualiza como un cilindro y baja señal en el estroma cervical; se presenta de manera eventual un leiomioma uterino (L) y cicatriz de cesárea anterior (asterisco).

imágenes radiológicas más complejas para orientar el manejo terapéutico, como la CT, la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET), así como la estadificación quirúrgica.

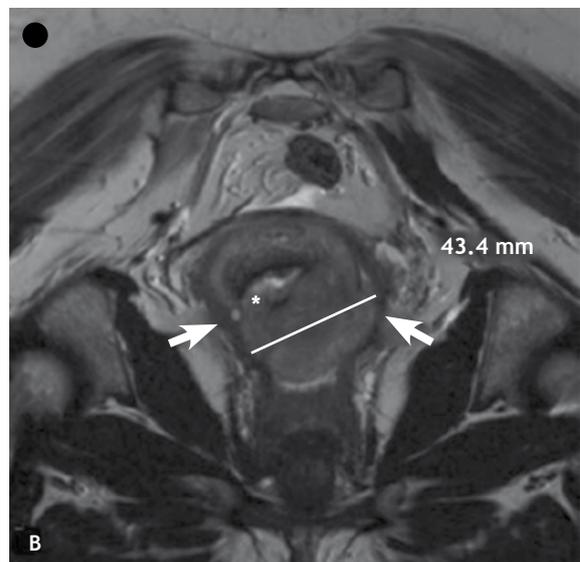
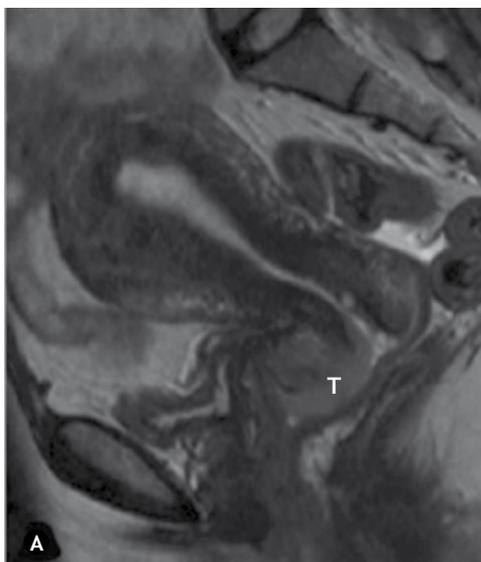
En el sistema de clasificación de FIGO la aplicación de los hallazgos en la RM, aunque se tienen en cuenta presentan dificultades:

- *Etapa I.* Son tumores limitados al cuello del útero; la etapa IA se define como una microinvasión que no es detectada en imágenes potenciadas T2; etapa IB son tumores limitados al cuello uterino que generalmente aparecen como una intensidad con señal hiperintensa o intermedia en masa con

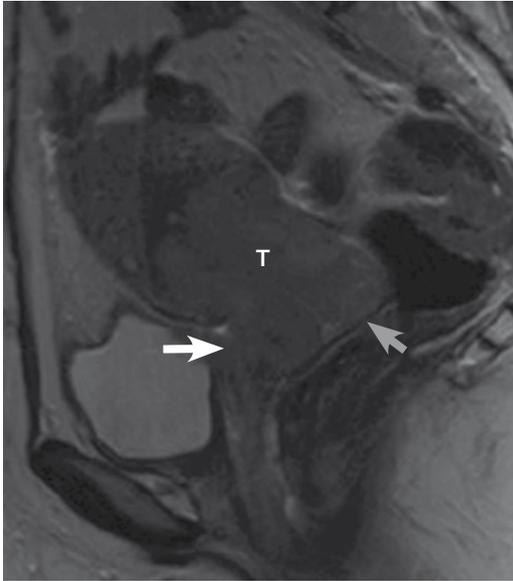
respecto a la señal de baja intensidad del estroma cervical en imágenes T2. En mujeres en edad reproductiva, el cuello del útero tiene una intensidad de señal intermedia y la delimitación tumoral se dificulta; cuando se establece la etapa IB, el tamaño es determinante para su manejo y una dimensión menor de 4 cm distingue la etapa IB1 (fig. 2) y mayor de 4 cm la etapa IB2 (fig. 3), esta última está asociada con aumento de la prevalencia de ganglios linfáticos positivos (N+)<sup>5,7</sup>. La valoración clínica no es útil para estimar el tamaño tumoral real, especialmente cuando el tumor afecta el



**Figura 2** Cáncer cervicouterino en etapa IB1 en cortes A) sagital B) y coronal en secuencia T2, muestran un pequeño tumor de intensidad intermedio (flecha blanca) que se deriva del labio posterior del cuello uterino.



**Figura 3** Cáncer cervicouterino en etapa IB2. A) Imagen sagital en secuencia T2 muestra un tumor exofítico (T) mayor o igual a 4 cm en el labio anterior del cuello uterino. B) La imagen coronal T2, evidencia que el tumor ha penetrado el estroma cervical (asterisco) y aún está rodeado por la pared vaginal (flechas blancas).



**Figura 4** Cáncer cervicouterino en etapa IIA. Imagen sagital ponderada en T2 que muestra un tumor en forma de barril (T) por cáncer cervicouterino que se extiende al tercio superior de pared anterior de vagina (flecha blanca) y tiene una señal de baja intensidad que esta normal (flecha gris).

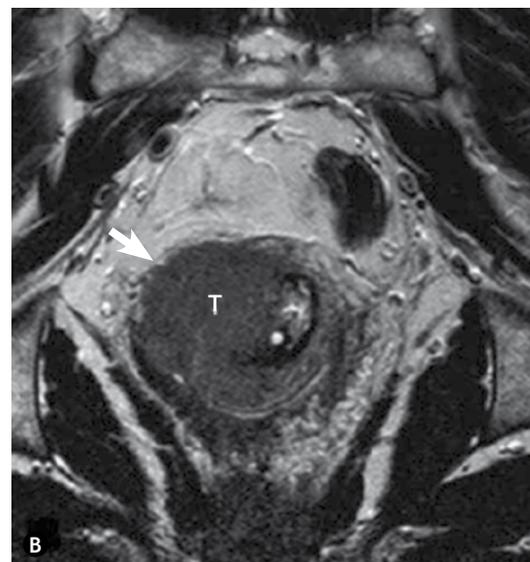
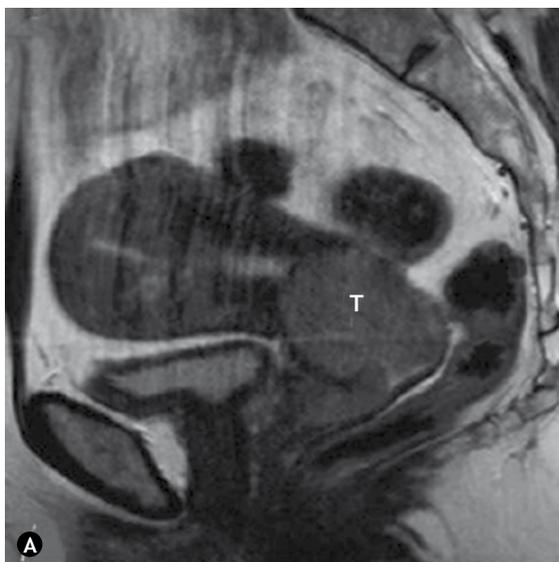
endocérnix, la RM ha demostrado ser precisa en la evaluación del tamaño del tumor, de 5 mm en 70% a 90% de casos con precisión global del 93%, se reporta que 95% de tumores mayores de 10 mm el tamaño histopatológico en la RM<sup>7</sup> era de 8 mm.

- *Etapa II.* El tumor se ha diseminado más allá del cuello uterino, sin afectar la pared pélvica o tercio inferior de la vagina. En la etapa IIA, el tumor infiltra el tercio superior de la vagina sin invasión del

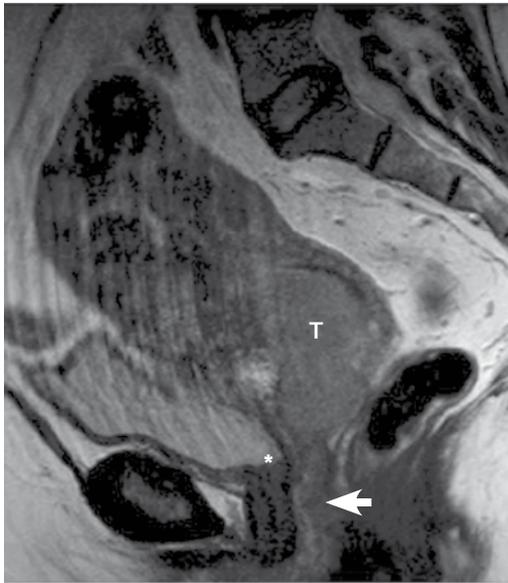
parametrio, en la RM se detecta como la pérdida de la señal de baja intensidad de la pared vaginal normal, en contigüidad con la masa tumoral (fig. 4). La RM es sensible (86%-93%) para valorar la infiltración vaginal<sup>1,4,7</sup>. Los tumores grandes son un reto diagnóstico por el estiramiento de los fondos de saco que sugirieren falsa infiltración; el uso de gel para dilatar la vagina mejora la visualización de los fondos de saco donde la RM tiene menor rendimiento para valorar la afectación vaginal y además, es relativamente fácil para el médico detectarla durante el examen clínico.

En la etapa IIB, existe extensión del tumor más allá del estroma cervical y tejidos parametriales. El signo radiológico para la invasión de parametrios es la falta de señal de baja intensidad y el anillo del estroma cervical, como se ve en las imágenes axiales oblicuas de alta resolución (fig. 5). Las características adicionales incluyen tumor en la interface del parametrio y extensión al tejido blando del parametrio en unión con los vasos periuterinos. La precisión en la detección de invasión parametrial en la RM es 88% a 97%, con rangos de sensibilidad del 44% a 100% y especificidad del 80% al 97%<sup>1,4,7</sup>. La preservación del anillo de señal de baja intensidad excluye la invasión parametrial con valor predictivo negativo (VPN) del 94% al 100%<sup>7</sup>; sin embargo, el valor predictivo positivo (VPP) de la interrupción del anillo del estroma es menor y difícil de diferenciar el edema peritumoral de la invasión parametrial, particularmente en tumores grandes. La habilidad para descartar invasión parametrial en la RM con alto VPN es de mayor importancia clínica para identificar con seguridad a pacientes candidatos a cirugía radical.

- *Etapa III.* En la etapa IIIA, el tumor se extiende hasta el tercio inferior de la pared vaginal (fig. 6).



**Figura 5** Cáncer cervicouterino en etapa IIB. A) Imagen sagital ponderada T2, muestra un gran tumor cervical (T) en el cuello del útero. B) Imagen axial potenciada en T2 evidencia la interrupción de la señal de baja intensidad en el estroma cervical (flecha blanca) y muestra que el tumor se extiende al parametrio derecho; sin afectar el lado izquierdo del cuello uterino.



**Figura 6** Cáncer cervicouterino en etapa IIB. Imagen sagital ponderada en T2 que muestra gran tumor cervical (T) en cuello del útero, se evidencia la interrupción de la señal de baja intensidad del estroma cervical (flecha blanca), que muestra cómo el tumor se extiende al parametrio derecho (asterisco), sin afectar el lado izquierdo del cuello uterino.

Cuando el tumor obstruye uno o ambos uréteres, o alcanza el nivel de los vasos a lo largo de la pared lateral pélvica, el tumor se ha extendido a la pared pélvica y se encuentra en etapa IIIB.

- **Etapa IV.** En la etapa IVA, el tumor invade vejiga o recto. Los hallazgos sugestivos en la RM sobre la invasión vesical incluyen la interrupción del proceso normal de la señal de baja intensidad de la pared vesical, N+ e irregularidad de la pared, como masas que sobresalen en la luz o presencia de edema buloso (fig. 7). La infiltración directa a la pared rectal es poco común debido a la intervención del fondo de saco y tabique recto vaginal. La

invasión rectal por lo general se desarrolla a través de los ligamentos úterosacros. La sensibilidad de la RM para valorar la invasión vesical o rectal es 71% a 100% y especificidad del 88% a 91%<sup>1,4,6,7</sup>. La invasión vesical o rectal en la RM tiene alto VPN del 100%, omitiendo la necesidad de cistoscopia o endoscopia para la estadificación del CaCu.

En la etapa IVB se presentan metástasis a distancia fuera de la pelvis verdadera y los N+ no cambian la etapa, sólo la afectación de N+ paraaórticos e inguinales se clasifican como etapa IVB (fig. 8).

### Valoración del estado ganglionar por resonancia magnética

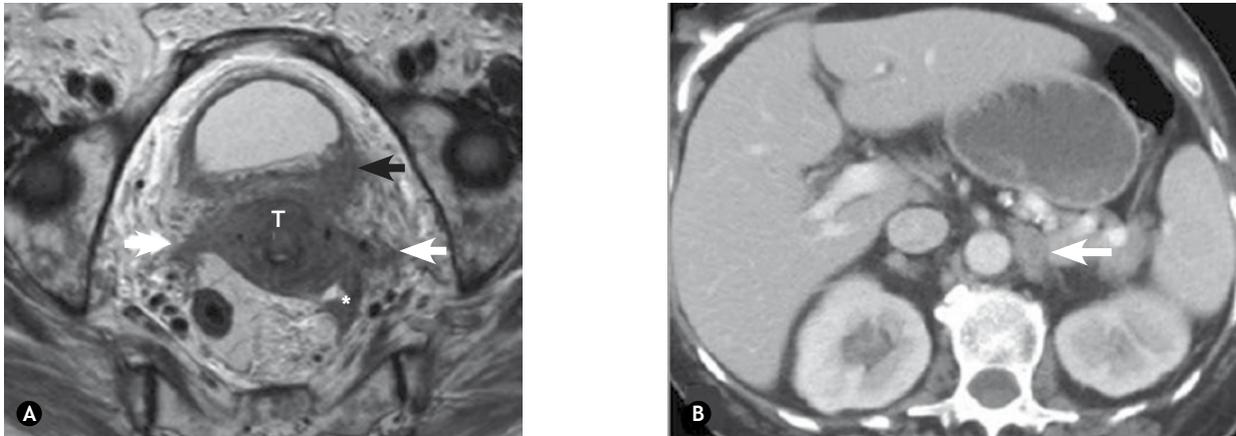
En la pelvis, el CaCu se extiende hacia los ganglios de los parametrios, a continuación, obturadores e ilíacos. Aunque no están incorporados al sistema de estadificación de la FIGO, la presencia de N+ es pronóstica y terapéutica; con tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con N+ es 39% a 54% vs. 67% a 92% cuando los ganglios linfáticos son negativos (N-)<sup>1,4,7</sup>. En CaCu en etapas tempranas el estado ganglionar es importante ya que la cirugía primaria no es curativa y requiere cambiar a un tratamiento a QT-RT, también en etapas tardías su detección es importante para planificar la extensión de campos de la RT.

El tamaño de los ganglios es el principal criterio que se utiliza para diagnosticar las metástasis, el umbral más ampliamente utilizado para considerarlo maligno es 10 mm de diámetro del eje corto. Otros criterios incluyen: la forma redonda (ganglios con diámetro de eje corto entre 8 y 10 mm), necrosis central, tejido blando de la misma señal de intensidad del tumor dentro de la extensión ganglionar y extracapsular del tumor más allá de la cápsula ganglionar. La presencia de necrosis visible dentro del ganglio, vistos como bolsas de alta intensidad en la señal T2, tiene VPP del 100% para N+<sup>1,3,5-7</sup>.

Utilizando los criterios de tamaño estándar, la sensibilidad para la detección de N+ en la RM es bajo y van de 29% a 86%, debido a la incapacidad para detectar micrometástasis en ganglios de tamaño normal. Las nuevas técnicas se están



**Figura 7** Cáncer cervicouterino en etapa IVA. A) Imagen sagital, B) imagen parasagital derecha e C) imágenes axiales oblicuas T2, que muestran un gran cáncer cervicouterino (T) que invade la pared posterior de la vejiga (flechas negras), el cual alcanza la pared lateral derecha pélvica causando hidrouréter derecho (flecha blanca), con líquido libre en fondo de saco de Douglas (F).



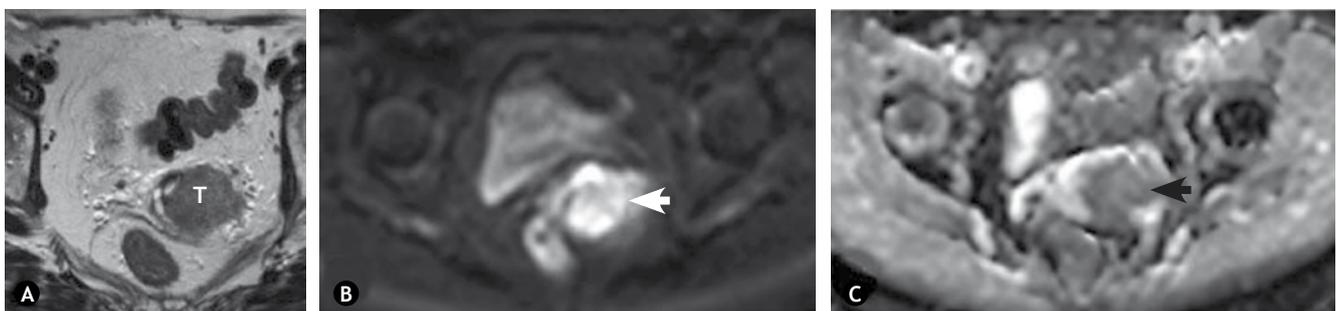
**Figura 8** Cáncer cervicouterino en etapa IVB, **A)** con imagen axial oblicua ponderada en T2 muestra un tumor cervical (T) que se extiende al parametrio (flechas blancas), ligamentos úterosacros (asterisco) y pared posterior de la vejiga (flecha negra). **B)** La imagen axial contrastada de la tomografía computarizada de la misma paciente, evidencia una vista ampliada de los ganglios linfáticos paraaórticos (flecha blanca).

desarrollando para mejorar la evaluación del estado ganglionar, como la PET/CT, útil en la valoración del estado ganglionar; los agentes de contraste para la RM de ganglios linfáticos, tales como partículas ultrapequeñas superparamagnéticas de óxido de hierro, han demostrado que aumentan la sensibilidad para la detección de N+ sin pérdida de la especificidad con aumento en la sensibilidad de 29% a 82% y 93% sobre la base de ganglio por ganglio, y 27% a 91% y 100% en base de paciente por paciente<sup>1,4,7-10</sup>.

La difusión de imagen ponderada (DWI), ahora es fácilmente utilizable en la pelvis, logra un contraste de la imagen mediante la evaluación del movimiento aleatorio de las moléculas de agua dentro de los tejidos. Se da información sobre la celularidad del tejido, microcirculación e integridad de la membrana celular. La DWI tiene valor tanto en la identificación y caracterización del tejido normal. Las imágenes generadas se consideran en conjunto el mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC) y las imágenes ponderadas en T2 (fig. 9). La DWI tiene muchos puntos favorables: el tiempo de exploración adicional es relativamente corto y no es necesario el contraste intravenoso, además se aplica en pacientes con insuficiencia renal.

### Tomografía por emisión de positrones

La PET-CT, es una técnica de Medicina Nuclear, que permite obtener imágenes de la distribución *in vivo* de diferentes moléculas. Es lo que se ha denominado “imagen molecular”, complemento fisiológico de la información anatómica que proporciona la CT o la RM<sup>10</sup>. En la práctica clínica diaria, la molécula que más se ha utilizado es la fluorodesoxiglucosa (FDG), que va unida al elemento radiactivo flúor 18 (F18), emisor de positrones, que dentro de sus características físicas tiene un periodo de semidesintegración muy corto (110 minutos). La FDG es un análogo de la glucosa y es captado por células normales como por células con transformación maligna, pero ésta, no sigue el ciclo bioquímico normal de la glucosa, por lo que queda atrapada en su interior. De forma fisiológica algunos tejidos como las neuronas, miocardio y hepatocitos, tienen una alta demanda de glucosa, lo que se va a traducir en una alta retención de FDG. En el caso de las células malignas, su alta tasa metabólica implica igualmente una gran avidéz por la FDG, cuyo paso al interior de dichas células está además potenciado, lo que constituye la base de las imágenes moleculares en el desarrollo del cáncer y que permite *a priori* diferenciar los tejidos malignos



**Figura 9** Cáncer cervicouterino en etapa IIB. **A)** Imágenes axiales ponderadas en T2. **B)** Formación de imágenes de difusión ponderada (DWI) y **C)** con coeficiente de difusión aparente (ADC), que muestran imágenes del tumor cervical (T) invadiendo el parametrio, en señal alta de la DWI (flecha blanca) que corresponde a la señal baja en el mapa ADC (flecha negra).

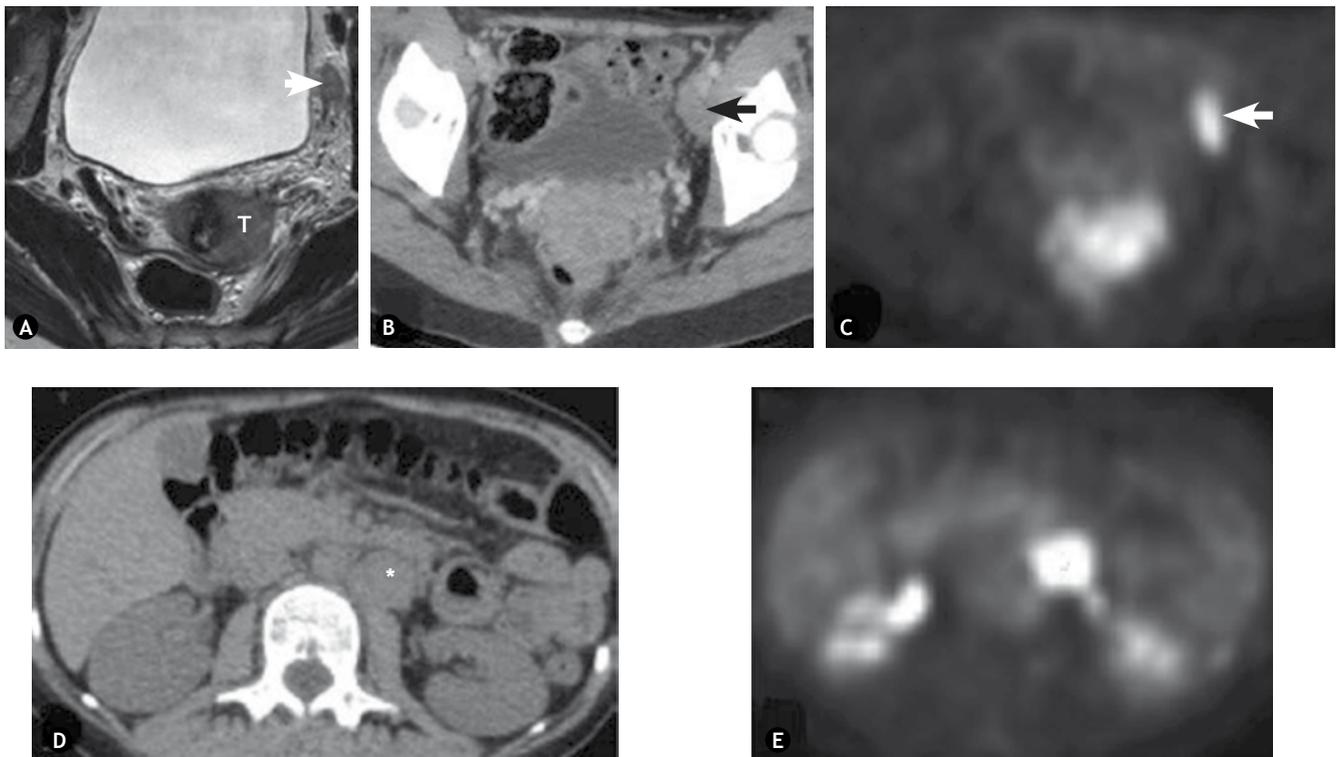
de los benignos<sup>10</sup>. El uso de la PET-CT se ha consolidado en el CaCu, ya que la mayoría de los tumores de cuello uterino retienen a FDG. Los adenocarcinomas que normalmente tienen una baja captación de FDG, son la excepción. La PET-CT se utiliza para estadificación, pronóstico, valorar la respuesta terapéutica, detectar recurrencia y planificar la RT; sin embargo, la FDG no es específica de los tumores malignos y existen dificultades para el uso de este radiotrazador<sup>7</sup>.

Para la estadificación del CaCu, la PET-CT es importante en la valoración del estado ganglionar. Los N+ son frecuentes en pacientes en etapas avanzadas (IIB a IVB) y la PET-CT ha demostrado tener alta especificidad para la detección del estado ganglionar en pacientes<sup>11</sup> (fig. 10). La sensibilidad es de 75% a 100% y la especificidad de 87% a 100%<sup>11,12</sup>. La PET-CT mejora la estadificación inicial del CaCu en etapas avanzadas, demostrando sitios inesperados de metástasis fuera de la pelvis o retroperitoneales, tales como N+ supraclaviculares en pacientes con etapas avanzadas en su presentación, la PET-CT altera el tratamiento de estas pacientes<sup>1,7,9,13</sup>.

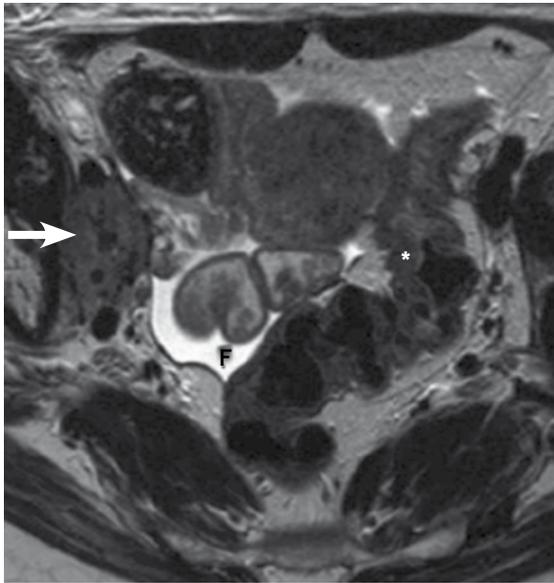
### Cáncer cervicouterino recurrente

El CaCu recurrente se define como la presencia del tumor local o desarrollo de metástasis a distancia al menos 6 meses después del tratamiento, y el CaCu residual es el que se observa durante los 6 meses del tratamiento inicial<sup>13-16</sup>. La

proporción de mujeres que reciben tratamiento para el CaCu que mueren por enfermedad recurrente o residual es del 30%. La tasa media de recurrencia se presenta en 2 tercios de los casos y se repiten en los primeros 2 años después del tratamiento inicial y 90% a los 5 años; 70.4% de recidivas se presentaron dentro de un año de iniciar el tratamiento y la recidiva local después de la cirugía primaria es del 27%<sup>13-16</sup>. Las tasas de recidiva en el manejo de la preservación de la fertilidad con la traquelectomía radical son favorables, con tasa del 4% y pacientes tratadas con QT-RT concomitante, demostró tasa de recurrencia del 32%<sup>13-16</sup>. Existen algunas opciones terapéuticas para rescate que prolongan la tasa de supervivencia, particularmente cuando la recurrencia se detecta en etapa temprana; el manejo primario lo establece el tratamiento inicial y la ubicación de la recurrencia, el tratamiento inicial determinará la terapéutica posterior. La recurrencia local en la cúpula vaginal o pared pélvica (fig. 11) son tratados con QT, si ésta no se ha dado anteriormente. En pacientes que han recibido QT, la recurrencia central que está limitada al cuello uterino y/o vagina (fig. 12), se tratan con exenteración pélvica y las metástasis a distancia se tratan con QT. Es imprescindible identificar aquellas pacientes consideradas aptas para cirugías radicales como la exenteración pélvica, que se asocia con una morbilidad considerable. Hasta un tercio de las mujeres no son candidatas a la exenteración pélvica al momento de la cirugía, debido



**Figura 10** Cáncer cervicouterino recurrente en etapa IIB. **A)** Imagen axial oblicua ponderada en T2, que muestra tumor cervical (T) el cual invade el parametrio, a la izquierda ganglio linfático iliaco externo (flecha blanca). **B), C)** La FDG/PET-CT cuando se realiza al momento de la estadificación del cáncer cervicouterino muestra a la izquierda un ganglio linfático iliaco externo en la tomografía (flecha negra en B) con el correspondiente aumento de la actividad metabólica en la PET (flecha blanca en C), que indica afectación metastásica. No existen otros sitios de metástasis presentes. La FDG/PET-CT en la misma paciente después de la QT-RT, muestra una metástasis ganglionar paraaórtica izquierda en la CT (asterisco en D) con aumento en la actividad metabólica de la PET (asterisco en E), en correspondencia con una recurrencia fuera el campo de la RT.



**Figura 11** Recurrencia en la pared lateral pélvica después de la QT-RT para cáncer cervicouterino. La imagen axial T2 muestra la recurrencia del tumor en la región iliaca externa derecha (flecha blanca), con pérdida de flujo normal dentro de la derecha de la vena iliaca externa en comparación con el otro lado. Presencia incidental de líquido libre (F) en la pelvis y engrosamiento de la pared del colon sigmoide (asterisco) secundario a la RT previa.

a que la extensión de la enfermedad estaba más avanzada previo a la valoración preoperatoria<sup>1,2,7</sup>.

En países desarrollados, la evaluación de la respuesta al tratamiento se inicia con RM, que se dificulta en los primeros 6 meses después de la QT-RT para diferenciar la enfermedad residual de cambios postratamiento y donde las imágenes morfológicas son subóptimas en la diferenciación, la proyección de imagen funcional facilita el diagnóstico. Estas ayudas incluyen imágenes RM, DWI y PET-CT.

La DWI se está evaluando actualmente para la respuesta terapéutica; el empleo de DWI donde los valores de ADC tenían una correlación significativa con la respuesta terapéutica con la RM y clínicamente<sup>17</sup>. Otro grupo encontró que los correspondientes valores de ADC de los tumores cervicales observados aumentan a medida que respondían a la RT y se advirtió que el valor ADC inicialmente aumenta como resultado de la hipermia reactiva de la RT, así como la muerte celular resultante. Es imperativo que los médicos estén conscientes del marco de tiempo entre el tratamiento y la toma de imagen<sup>10</sup>.

Existe una fuerte asociación entre la respuesta metabólica y la evolución del paciente. El tratamiento previo utilizando la PET-CT para valorar la respuesta tumoral en pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico; a los 5 años la estimación de la tasa de supervivida fue 80% en aquellas que no demostraron actividad residual, 32% con captación persistente y 0% para aquellas que se identificaron nuevos sitios de la enfermedad; sin embargo, se espera si la detección precoz de la recurrencia con PET-CT mejora la tasa de supervivida general<sup>1,18-20</sup>.

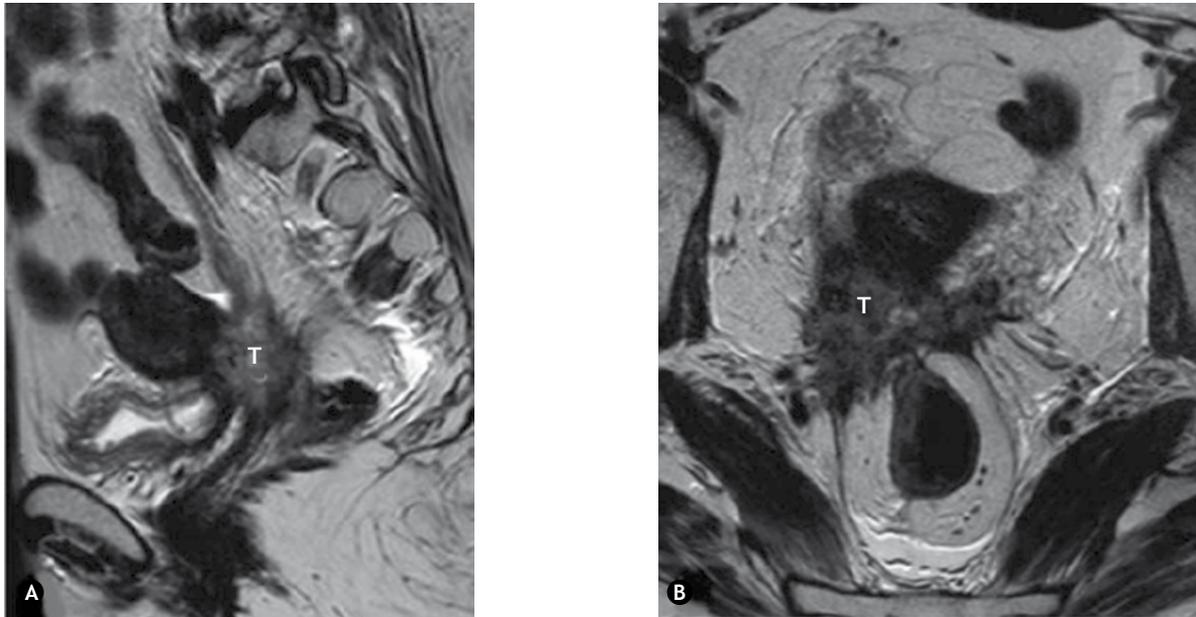
El seguimiento de rutina tiene un rendimiento relativamente bajo en la identificación de las recidivas. Si bien, el

examen clínico sigue siendo adecuado, otras pruebas tradicionales como la citología o Papanicolaou no han demostrado ayuda significativa en la detección de la recurrencia. No existe ninguna rutina de imágenes para el seguimiento después de la cirugía y sólo se realiza si presenta signos o síntomas, en pacientes que recibieron QT-RT se realizan estudios de imagen postratamiento, cuando una pequeña área de tumor residual se detecta existen varias opciones para ofrecer cirugía más ampliada. Estos pacientes deben ser sometidos a PET-CT antes de la cirugía con el fin de establecer que no existan metástasis a distancia, si después de la QT-RT el paciente ha tenido una buena respuesta, no recibirá ninguna imagen de rutina durante el seguimiento. La recurrencia de la enfermedad asintomática se detecta mediante el examen físico en 29% a 71%, utilizando una radiografía de tórax de 20% a 47%, 0% a 34% con CT y citología vaginal 0% a 17% de los pacientes; la radiografía de tórax y CT fueron más eficaces para detectar la recurrencia asintomática<sup>18-20</sup>.

La CT y RM juegan un papel clave en la identificación de la enfermedad recurrente, con adecuada sensibilidad. En la RM, la recurrencia del tumor aparece como una región intermedia a alta ponderada en T2 en medio de la señal de baja intensidad de los tejidos irradiados. La RM es superior para identificar la fibrosis o cicatrización y diferenciar la enfermedad activa, aunque las apariencias son indeterminadas, principalmente en los primeros 6 meses después del tratamiento. La delimitación de las fístulas es mayor en la RM en comparación con la CT<sup>1,21-23</sup>.

La dinámica multifase de la RM contrastada para la detección de la recurrencia, el momento óptimo para demostrar el tumor fue entre 45 y 90 s y la recidiva del tumor fue diagnosticado de forma más fiable con DCE-RM que en imágenes T2, con especificidad en las lesiones identificadas. En las imágenes ponderadas por difusión, la señal hiperintensa con valor alto de b-imágenes asociadas con valores menores de ADC es sugestiva de tumor activo<sup>21-23</sup>. Las aplicaciones de la PET-CT incluyen la identificación de enfermedad residual/recurrente del sitio primario, valoración ganglionar, detección de metástasis a distancia y planificación del campo de RT<sup>1,24,25</sup>. La PET-CT identificó la recurrencia en 96.1% en la mayoría de las mujeres que estaban asintomáticas, la recurrencia se identificó positivamente por PET-CT y 40% recibieron tratamiento de rescate, 25% lograron respuesta completa, hubo recidivas locales y la tasa de supervivida general a 3 años fue 85.6%<sup>1,24,25</sup>.

En pacientes con sospecha de recurrencia, en base al antígeno de carcinoma de células escamosas sérico elevado, la PET-CT detectó malignidad en 100% y la precisión diagnóstica para detectar el CaCu recurrente fue 96.8%. La PET-CT demostró ser eficiente en ver la recurrencia y lesiones más que otras técnicas de imagen utilizadas. La vigilancia postratamiento con la PET-CT demostró ser eficaz en la identificación de enfermedad residual o recurrente y metástasis a distancia, todos los pacientes cambiaron el manejo en base a los resultados de la PET-CT, que se recomienda para todas las pacientes que recibieron QT a los 9 meses de seguimiento. La PET-CT permite la reestadificación del CaCu con recurrencia local, el 65.5% de las pacientes que antes se consideraban para tratamiento curativo de rescate tuvieron los cambios en el plan terapéutico basado en los hallazgos de la PET-CT; mediante el uso de PET-CT se ofrecen tratamientos adecuados para la recuperación óptima, así como



**Figura 12** La recurrencia central dentro del cuello uterino después de la QT-RT para cáncer cervicouterino. **A)** Imagen sagital e **B)** imágenes axiales T2, que muestran la recurrencia del tumor (T) en cuello uterino y extensión al parametrio.

evitar cirugía innecesaria mutilante, con gran morbilidad y costo para los servicios de salud<sup>1,4,7,20-25</sup>.

### Conclusión

Los estudios de imagen han adquirido una mayor importancia en el tratamiento de pacientes con CaCu en los últimos años. La RM está ampliamente aceptada como la técnica de imagen más fiable para la estadificación o seguimiento y reconocida por la FIGO como un complemento útil en la planificación del tratamiento. La excelente calidad de imagen es vital para la correcta interpretación con el fin de evitar peligros potenciales. Además de los métodos convencionales, también se incorporan técnicas de imagen funcional que integran la información tanto morfológica y biológica. Estas nuevas técnicas de imagen son prometedores e indicadores tempranos de la respuesta al tratamiento y manejo individualizado.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Referencias

1. Vargas-Hernández VM, Solorza Luna G, Ojeda Ortiz JA, et al. Cáncer Cervicouterino. En: Vargas-Hernández VM (editor). Cáncer en la Mujer. México: Editorial Alfil; 2011. p. 645-669.
2. Vargas-Hernández VM, Ruiz Moreno JA, Rivera Corona J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la citología anormal. En:

- Vargas-Hernández VM (editor). Cáncer en la Mujer. México: Editorial Alfil; 2011. p. 575-609.
3. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol* 2008;20(6):388-394.
4. Vargas-Hernández VM, Hurtado Estrada G, Herbert Núñez GS, et al. Para la etapificación de los cánceres ginecológicos. En: Vargas-Hernández VM (editor). Cáncer en la Mujer. México: Editorial Alfil; 2011. p. 433-445.
5. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 2007;245(2):491-498.
6. Johnson W, Taylor MB, Carrington BM, et al. The value of hyoscinebutylbromide in pelvic MRI. *Clin Radiol* 2007;62(11):1087-1093.
7. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, et al. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):629-636.
8. Nakai G, Matsuki M, Inada Y, et al. Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gynecologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(5):764-768.
9. Lin G, Ho KC, Wang JJ, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(1):128-135.
10. Serna Macías JA, Sánchez Casas N. Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada. Su función actual en el cáncer. En: Vargas-Hernández VM (editor). Cáncer en la Mujer. México: Editorial Alfil; 2011. p. 457-472.
11. Magne N, Chargari C, Vicenzi L, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008;34(8):671-681.
12. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29-34.
13. Chao A, Ho KC, Wang CC, et al. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer

- patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):172-178.
14. Kang S, Kim SK, Chung DC, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2010;51:360-367
  15. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography image-guided intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1134-1139.
  16. Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol* 2008;108:154-159.
  17. Whittaker CS, Coady A, Culver L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic tumors: a pictorial review. *Radiographics* 2009;29(3):759-774.
  18. Babar S, Rockall A, Goode A, et al. Magnetic resonance imaging appearances of recurrent cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):637-645.
  19. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(6):395-400.
  20. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008;26:2558-2561.
  21. Harry VN, Semple SJ, Gilbert FJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):213-220.
  22. Maher EJ, Denton A. Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(6):479-487.
  23. Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):528-535.
  24. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-125.
  25. Jover R, Lourido D, Gonzalez C, et al. Role of PET/CT in the evaluation of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl. 2):S55-S59.



SOCIOD MEXICANA DE ONCOLOGIA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGIA**

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Metástasis al recto y tejido celular subcutáneo por cáncer de mama triple negativo

Juan Alberto Serrano-Olvera<sup>a,\*</sup>, Ana María Zempoalteca-López<sup>b</sup>, César Cárdenas Pérez-Gallardo<sup>b</sup>, Juan Pablo Chávez-Torres<sup>c</sup>, Danny Soria-Céspedes<sup>d</sup> y Raquel Gerson-Cwilich<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, México D.F., México

<sup>b</sup> Departamento de Medicina General, Centro Médico ABC, México D.F., México

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Nuclear, Centro Médico ABC, México D.F., México

<sup>d</sup> Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular, Centro Médico ABC, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Triple negativo;  
Metástasis rectal;  
Metástasis  
subcutáneas; México.

### KEYWORDS

Breast cancer; Triple  
negative; Rectal  
metastasis;  
Subcutaneous  
metastases; Mexico.

**Resumen** El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa el 10% al 15% de los casos de CM, predomina en mujeres jóvenes, muestra alta sensibilidad a quimioterapia (QT), se asocia a alta tasa de recurrencia y pobre pronóstico. El CMTN habitualmente induce metástasis a pulmón, sistema nervioso central e hígado. Las metástasis del CM al tubo digestivo y la piel son infrecuentes, se reportan entre el 8% a 35% y 23%, respectivamente; el subtipo molecular triple negativo parece asociarse con mayor frecuencia a este patrón de diseminación. Se presenta el caso de una mujer de 71 años con CMTN metastásico al diagnóstico con diseminación a sitios anatómicos múltiples, entre ellos recto-sigmoides y piel, que fueron detectados por tomografía por emisión de positrones (PET/CT), colonoscopia y confirmados a través de estudio histopatológico. Se indicó quimioterapia con gemcitabina y cisplatino, ambos en día 1 y 8 durante 7 ciclos, con lo que se observó respuesta parcial > 80%.

### Triple-negative breast cancer metastases to the rectum and subcutaneous tissue

**Abstract** Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for 10-15% of all breast cancers, it occurs predominantly in young women, shows high sensitivity to chemotherapy (CT), and is associated with a high rate of recurrence and poor prognosis. TNBC usually induces metastases to the lung, the central nervous system and the liver. Breast cancer metastases to gastrointestinal tract and skin are infrequent, and are reported in 8-35% and 23%, respectively; the molecular triple-negative subtype appears to be associated more frequently with this distribution pattern.

\* Autor para correspondencia: Centro de Cáncer ABC, 2° piso N° 203. Sur 128 N° 143, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01120, México D.F., México. Teléfono: (+55) 5272 3345. Fax: (+55) 5272 8430. Celular: (+55) 5437 4105. Correo electrónico: serranoolvera@gmail.com (Juan Alberto Serrano-Olvera).

We present the case of a 71-year old woman with metastatic TNBC at diagnosis, spread to multiple anatomic sites including the rectosigmoid and the skin, detected by positron emission tomography (PET/CT) and colonoscopy, and confirmed by histopathological analysis. Chemotherapy with gemcitabine and cisplatin was indicated, both given on day 1 and 8 for 7 cycles, with partial response being observed in > 80%.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Mundialmente, el cáncer de mama (CM) ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad entre las mujeres<sup>1</sup>. En los Estados Unidos de Norteamérica, se estimó incidencia de 234,580 casos y mortalidad de 40,030 en el año 2013<sup>2</sup>. En México, durante el año 2009, se reportaron 4,897 defunciones por CM<sup>3</sup>.

La mortalidad asociada al CM ha declinado como resultado de la detección en fases más tempranas de la enfermedad y del uso de la quimioterapia adyuvante<sup>4</sup>. Sin embargo, en mujeres con enfermedad localmente avanzada y metastásica la supervivencia media es de aproximadamente 2 años<sup>4,5</sup>; este parámetro puede variar dependiendo de la etapa clínica, factores pronóstico, sitio de metástasis y subtipo molecular del CM<sup>5</sup>.

Mediante microarreglos, el CM fue clasificado en 5 subtipos moleculares: luminal A, luminal B, normal, HER2 y *basal-like*. El CM *basal-like* se caracteriza por la ausencia de receptores hormonales y HER2, está representado por genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, vías mediadas por p21 así como vías de señalización del ciclo celular<sup>6</sup>. Condiciones económicas y de infraestructura para realizar perfiles de expresión genética permitieron que se utilizara la inmunohistoquímica como medio para caracterizar los subtipos del CM<sup>7,8</sup>, la ausencia de expresión de RE, RP y la proteína del gen HER2 o de su amplificación, define al grupo de pacientes con CM triple negativo (CMTN)<sup>9</sup>. Los términos "*basal-like*" y "triple negativo" comúnmente son utilizados como sinónimos, sin embargo, representan a grupos poblacionales y técnicas de diagnóstico diferentes que comparten características clínicas y de pronóstico.

El CMTN representa el 15% de los casos con CM, este subtipo se caracteriza por afectar a mujeres jóvenes, principalmente; se asocia con tumores de alto grado histológico, elevada tasa de recurrencia, frecuente asociación a mutación germinal de *BRCA-1* y mayor predisposición de recurrencia a pulmón, hígado y sistema nervioso central en plazo menor a 3 años<sup>7,9,10</sup>. Las metástasis cutáneas ocurren entre el 0.6% y 10.4% de los pacientes oncológicos; el CM es la principal causa de metástasis cutáneas entre las mujeres (70% de los casos)<sup>5</sup>. Por otra parte, las metástasis al tubo digestivo asociadas a CM se consideran una entidad infrecuente, la información disponible se basa en estudios descriptivos de series de autopsias, casos clínicos y pequeñas series de pacientes<sup>11</sup>.

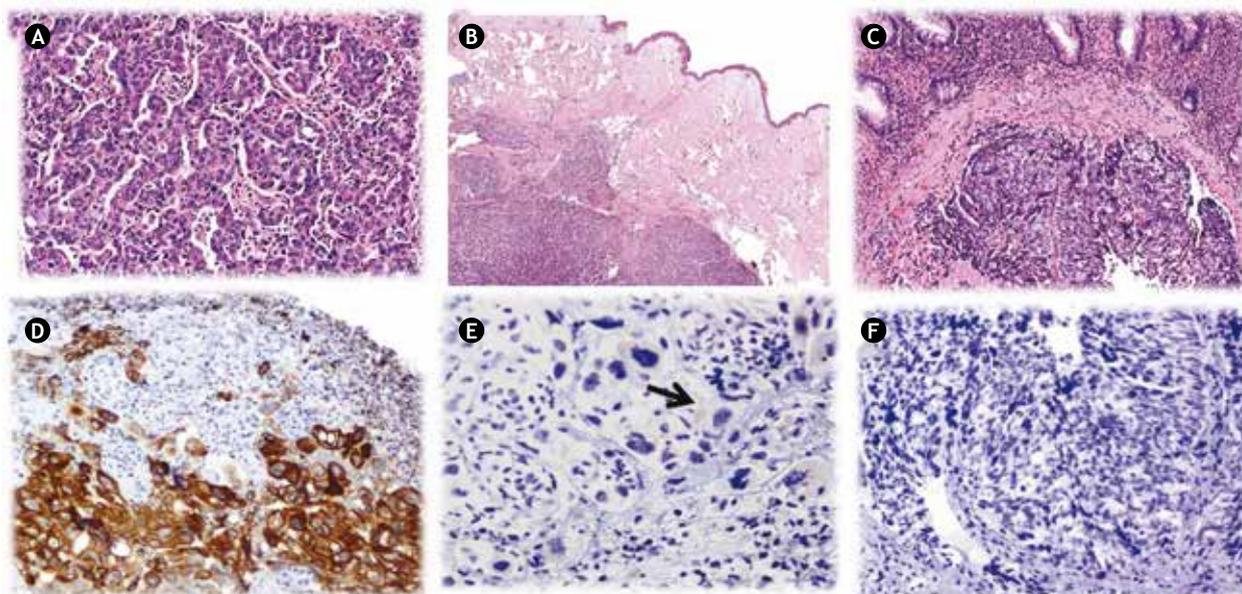
Presentamos el caso de una mujer de 71 años de edad con CMTN y diseminación a sitios no habituales (piel y tubo digestivo), quien cursó con buena respuesta a quimioterapia (QT) a base de gemcitabina/cisplatino.

## Presentación del caso

Mujer de 71 años de edad, con antecedentes familiares de cáncer de páncreas, próstata y vía biliar en la rama materna. Inició el padecimiento en febrero del 2010 con fatiga, vómito, cambios en el hábito intestinal y pérdida de peso no cuantificada. En diciembre de 2012, detectó un nódulo axilar izquierdo y otro subcostal derecho con crecimiento progresivo. En abril de 2013, acudió a evaluación médica por dolor abdominal constante y generalizado, durante la exploración se documentaron adenomegalias axilares bilaterales, masa de 7 x 6 cm en la mama izquierda, lesiones fibrosas en la mama derecha, un nódulo subcutáneo en la línea axilar posterior izquierda, indurado y móvil de 2 x 2 cm, otro nódulo subcutáneo localizado en la parrilla costal derecha, ulcerado de 2 x 2 cm; derrame pleural bilateral del 20%, hepatomegalia de 3 x 3 x 3 cm debajo del borde costal y masa pararrectal izquierda de 8 cm, fija y no dolorosa, por lo que fue admitida al hospital para estudios y tratamiento.

En los estudios hematológicos se detectó hemoglobina 8.8 g/dL (normal=13-16.5 g/dL), creatinina 0.7 mg/dL (normal=0.4-1.4 mg/dL), fosfatasa alcalina 248 UI/L (normal=40-117 UI/L). El CA 15-3 fue 104.0 U/mL (normal=0-28 UI/mL), CA 27-29 124 UI/mL (normal=<38 UI/mL), antígeno carcinoembrionario 3.2 ng/mL (normal=0-3 ng/mL), CA 19-9 13 UI/mL (normal=0-37). Ante la sospecha clínica de cáncer de recto metastásico o doble primario sincrónico se realizó mastografía bilateral, la cual reportó lesión mamaria izquierda calificada como BIRADS 5. Se realizó biopsia con aguja de corte en la mama izquierda que reportó carcinoma ductal infiltrante, grado histológico 3, RE 0%, RP 0%, HER2 1+, Ki 67 89.86% (fig. 1A). La biopsia de las lesiones cutáneas reportó carcinoma metastásico poco diferenciado (fig. 1B). La biopsia de mama derecha informó la presencia de carcinoma ductal *in situ*, grado nuclear 2, RE 81.1%, RP 0%, HER2 negativo y Ki 67 4.65% (< 4%). La colonoscopia mostró una tumoración exofítica y ulcerada a 15 cm del margen anal, friable, de 4 cm, sin obstrucción de la luz intestinal; el estudio histopatológico determinó carcinoma poco diferenciado, metastásico con extensa ulceración de la mucosa del recto (fig. 1C), con citoqueratina 7 positiva (fig. 1D), GCDFFP-15 (*gross cystic disease fluid protein-15*, por sus siglas en inglés) positivo (fig. 1E); RE y RP negativos (fig. 1F).

Se realizó tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con <sup>18</sup>F-FDG, la cual reveló lesión en el hemisferio cerebeloso derecho, de 13 x 11 mm, SUV-máx 5.6 y conglomerado ganglionar mediastinal de 41.1 x 1.8 cm, SUV-máx 3.3-5.3; adenopatías axilares bilaterales, la mayor de ellas en el lado derecho, de 2.6 cm y SUV-máx 10; nódulos pulmonares



**Figura 1** A) Fotografía de glándula mamaria que presenta una neoplasia epitelial maligna, dispuesta en patrón trabecular, con células de citoplasma eosinófilo, de núcleos pleomórficos y con nucléolos evidentes (H & E, 400x). B) Biopsia de piel que muestra carcinoma poco diferenciado metastásico, con patrón predominantemente sólido que afecta la dermis profunda (H & E, 100x). C) Biopsia de recto con carcinoma poco diferenciado metastásico con invasión en la lámina propia, que por inmunohistoquímica es positivo a la citoqueratina 7 (H & E, 200x), D) de manera débil y focal a la GCDPF-15 (inmunohistoquímica, 200x) (E, flecha, inmunohistoquímica, 400x) y es negativo a los receptores hormonales (F, receptores de estrógenos, inmunohistoquímica, 400x).

múltiples, SUV-máx 2.2-4.6; derrame pericárdico y pleural bilateral así como numerosas y heterogéneas lesiones hepáticas en el segmento V, SUV-máx 7.1; además, el PET/CT confirmó la masa dependiente de la pared rectal izquierda, de 41 x 46 x 65 mm, SUV-máx 6.2 (fig. 2). Durante su estancia hospitalaria, la paciente desarrolló disnea e insuficiencia cardíaca, el ecocardiograma 2D reportó fracción de eyección del 65%, derrame pericárdico > 900 mL, insuficiencia mitral y tricuspídea leves e hipertensión arterial pulmonar leve, por lo que se realizó ventana pericárdica sin complicaciones. La citología del líquido pericárdico fue negativa a células neoplásicas.

El diagnóstico final fue CM bilateral: 1) lado derecho: carcinoma ductal *in situ*, luminal A, 2) lado izquierdo: carcinoma ductal invasor, T3N3bM1 estadio clínico IV, triple negativo (metástasis a sistema nervioso central, pulmón, hígado, piel, recto y ganglios no regionales). La paciente fue tratada con QT a base de cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina 1 g/m<sup>2</sup> ambos en día uno y 8. Se aplicaron 7 ciclos de tratamiento entre abril y septiembre de 2013, la toxicidad hematológica y no hematológica fue calificada con grado 2. Clínicamente, se observó desaparición de lesiones previamente descritas pero persistió la induración difusa en la mama derecha. Nuevamente, la PET/CT se empleó para evaluar la respuesta terapéutica documentándose respuesta parcial > 80% (fig. 3).

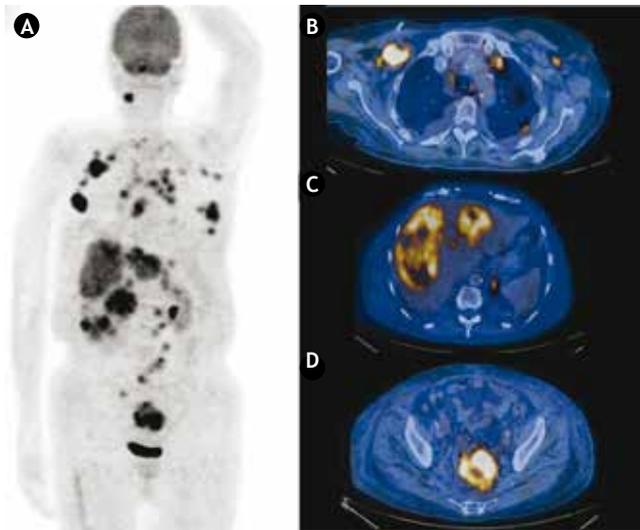
La paciente se mantuvo en seguimiento estrecho sin datos clínicos de actividad tumoral hasta marzo del 2014 cuando se documentó progresión hepática y pulmonar, por lo que se propuso reiniciar QT, no obstante la paciente desarrolló severa urosepsis y estado de choque que provocó su muerte.

## Discusión

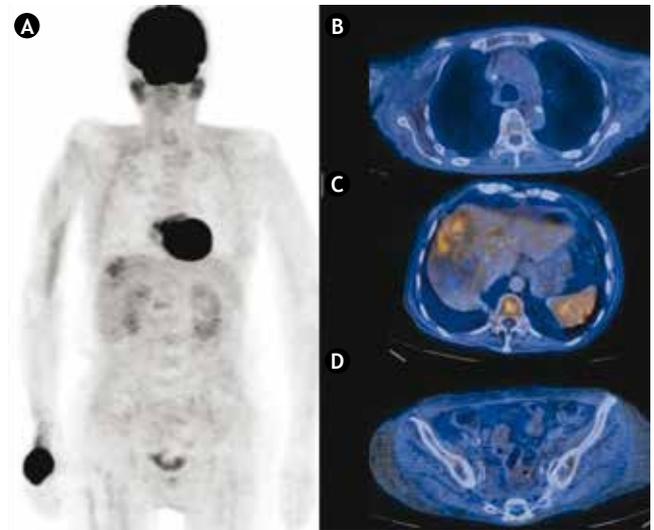
El caso aquí reportado integra 3 puntos de interés, 1) CMTN en mujer de 71 años, 2) quien desarrolló sitios múltiples metastásicos, entre ellos recto-sigmoideos y piel, que 3) mostró buena respuesta a la QT con gemcitabina/cisplatino en primera línea de tratamiento.

El CMTN es reconocido como entidad más frecuente entre pacientes jóvenes<sup>10</sup>. Un estudio publicado previamente por nuestro grupo, observó frecuencia del CMTN del 15.4%, la mediana de edad fue 43 años (34-64 años)<sup>8</sup>. El Instituto Nacional de Cancerología de México reportó la prevalencia y pronóstico de mujeres hispanas con CMTN<sup>12</sup>; en el estudio se incluyeron 469 casos con CMTN y 1,596 con CM no triple negativo, la edad promedio fue 49.2 + 12.2 en comparación a 52.2 + 12.2 ( $p < 0.001$ ), respectivamente. El CMTN fue más frecuente en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas, 57.4% vs. 42.6% ( $p = 0.002$ ), respectivamente; a través de un análisis multivariado se determinó que el estado premenopáusico, el número de embarazos, la escala de Scarff-Bloom-Richardson y el estadio clínico se asocian con el diagnóstico de CMTN<sup>12</sup>. El caso presentado registró inmunofenotipo triple negativo, recordamos que triple negativo y *basal-like* no son condiciones idénticas, concordancia que oscila entre 55%-80%, por lo que es más probable encontrar CMTN a edad avanzada, nuestro grupo ha registrado varios casos con CMTN entre mujeres postmenopáusicas.

Por otra parte, la literatura médica señala que entre el 5% y 10% de los casos con CM son detectados en la etapa metastásica al momento del diagnóstico<sup>13</sup>. Los sitios anatómicos más frecuentes de metástasis a distancia son huesos,



**Figura 2** Estudio PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG basal. La imagen de proyección de máxima intensidad A) muestra múltiples zonas de concentración del radiotrazador que corresponden a B) lesiones pulmonares y adenopatías en distintos niveles, C) múltiples lesiones hepáticas que alcanzan SUV máximo de 7.1, D) así como una lesión en la pared del sigmoides hipermetabólica con SUV máximo 6.1.



**Figura 3** Estudio PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG para valorar respuesta a tratamiento. En la imagen de proyección de máxima intensidad A) se observa disminución en los sitios hipermetabólicos al comparar con el estudio previo (fig. 2), B) han desaparecido las adenopatías, las lesiones pulmonares no muestran hipermetabolismo, C) persiste únicamente aumento de la actividad metabólica en las lesiones hepáticas, con SUV máximo 3.5 y D) en sigmoides se identifican únicamente cambios inflamatorios periféricos.

pulmón e hígado<sup>14</sup>. Actualmente, dependiendo de la variedad histológica, tipo molecular y perfil de expresión genética, distintos patrones de metástasis han sido reconocidos<sup>5</sup>. Sihto et al.<sup>5</sup> entre 234 pacientes quienes desarrollaron metástasis, observó mayor tendencia a la diseminación ósea en el subtipo luminal A, diseminación hepática y/o pulmonar en el subtipo HER2 y metástasis cerebrales en el subtipo *basal-like* o triple negativo. Otros reportes indican que los sitios de metástasis más frecuentes en el CMTN son pulmón, sistema nervioso central e hígado<sup>7,15</sup> (Tabla 1).

El caso aquí presentado comparte características clínicas que han sido informadas en la literatura médica internacional. En relación a la diseminación cutánea se ha observado en 0.6% a 10.4% de los pacientes oncológicos<sup>16</sup>. El tumor primario del que se origina la afectación cutánea parece variar dependiendo del género; entre las mujeres el sitio primario más frecuente es el CM (70%), seguido por cáncer de ovario (3.3%), cavidad oral (2.3%) y pulmón (2%)<sup>5</sup>. Sittart et al.<sup>17</sup> entre 209 casos con metástasis cutáneas, 144 mujeres y 65 hombres, observó que la pared anterior del tórax y la del abdomen fueron los sitios de asiento más frecuentes de diseminación cutánea, 31.9% y 20.3%, respectivamente; además, los autores reportaron que el CM fue responsable en la mayoría de los casos de metástasis cutáneas en mujeres (63.1%)<sup>17</sup>.

La diseminación cutánea puede ocurrir por diferentes vías, tales como la linfática, hematogena, contigüidad o implantación iatrogénica. Histopatológicamente, existen 4 patrones morfológicos de metástasis cutáneas: nodular, infiltrativo, difuso e intravascular<sup>17</sup>. La presentación nodular es la más frecuente, se caracteriza por lesiones de uno a 3 cm, apariencia firme, puede ser lesión solitaria o múltiples localizadas en la dermis o en el tejido celular subcutáneo. Abed et al.<sup>18</sup> reportó que la variedad histológica más

comúnmente identificada es el adenocarcinoma (34% de los casos). Generalmente, la lesión es de color similar a la piel normal adyacente, algunos nódulos llegan a desarrollar ulceración o infección secundaria<sup>19</sup>. Mediante pruebas de inmunohistoquímica, las metástasis cutáneas pueden expresar citoqueratina 7, citoqueratina 19, RE, RP, mamaglobina, GCDFP-15, antígeno carcinoembrionario, E-cadherina y HER2<sup>19</sup>.

Kong et al.<sup>20</sup> evaluó los patrones de infiltración a los tejidos blandos en relación a los subtipos moleculares del CM; 125 casos fueron analizados, 53 pacientes expresaron receptores hormonales positivos (42.4%), 43 HER2 positivo (34.4%) y 29 fueron catalogados como CMTN (23.2%). Los autores observaron que las lesiones ulceradas predominaron en el subgrupo con receptores hormonales positivos (57.1%), la infiltración eritematosa se detectó con mayor frecuencia en el grupo triple negativo (84.6%) y la infiltración a los tejidos blandos ante HER2 positivo y triple negativo (41.9% y 48.3%, respectivamente). Por lo anterior, se ha considerado que las modalidades de infiltración cutánea pueden reflejar, indirectamente, el subtipo molecular de CM<sup>20</sup>.

Por otra parte, en el contexto de las metástasis al tubo digestivo por CM, éstas son consideradas una entidad poco habitual y de presentación inespecífica; la incidencia se ha reportado entre el 8% y 35% de los casos<sup>13,21</sup>. Esta entidad parece asociarse con mayor frecuencia a la variedad histológica lobulillar<sup>5,21</sup>. Mourra et al.<sup>22</sup> en un estudio multiinstitucional con 10,365 pacientes con neoplasia colorrectal identificó 35 casos con actividad neoplásica no asociada a un cáncer primario colorrectal, de ellos 17 (48.6%) fueron debidos a CM (10 con histología ductal, 6 lobulillar y un apocrino), melanoma en 7 (20%), seguidos por cáncer pulmonar

**Tabla 1** Patrón de metástasis a distancia por subtipo molecular

Sitio de metástasis	Subtipo Triple negativo	Subtipo no triple negativo
Pulmonar	40%	20%
Sistema nervioso central	30%	10%
Hígado	20%	30%
Hueso	10%	40%

Modificado de Folkes W, et al.<sup>9</sup>.

y sarcoma, 4 casos cada uno (11.4%), respectivamente. Borst et al.<sup>23</sup> analizó el patrón metastásico del CM en relación a la estirpe histológica en 2,605 casos, 359 fueron lobulillares (14%) y 2,246 ductales (86%); los autores informaron mayor prevalencia de metástasis a sistema gastrointestinal, ginecológico y retroperitoneo en asociación a la estirpe lobulillar<sup>23</sup>.

Dentro de las metástasis al tubo digestivo, la localización más común es el intestino delgado, estómago, seguido del colon y recto<sup>24</sup>. Ambroggi et al.<sup>25</sup> entre 980 casos con CM reportó 5 pacientes con metástasis gastrointestinales, 2 tuvieron histología ductal, 2 lobulillar y uno más con células en anillo de sello. La localización anatómica correspondió a estómago en 3 casos, uno en el yeyuno y otro en el recto. Las manifestaciones clínicas son diversas, puede caracterizarse por un cuadro inespecífico con náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, sangrado, obstrucción o perforación, sintomatología que pudiera ser asociada a otra enfermedad gastrointestinal o carcinomatosis peritoneal, lo cual puede retrasar el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento específico<sup>22,25</sup>. La endoscopia juega un papel importante en el diagnóstico de las lesiones del colon pero por sí sola no es capaz de distinguir entre la presencia de un tumor primario o la afectación por enfermedad metastásica<sup>24,26</sup>; en todo caso la biopsia es el estudio que permite establecer el diagnóstico diferencial inequívoco<sup>24,26</sup>.

La inmunohistoquímica puede ser de utilidad para dirigir el diagnóstico, en el reporte de Ambroggi et al.<sup>25</sup> todos los casos fueron catalogados como HER2 negativo y RE positivo; no obstante, en 2 casos se determinó RP negativo. Otra inmunotinción que puede auxiliar en el diagnóstico diferencial es GCDFP-15, la cual frecuentemente muestra expresión positiva ante enfermedad metastásica<sup>26</sup>. En el caso aquí descrito, la inmunohistoquímica fue compatible con CMTN, mientras que las lesiones de piel y rectosigmoides también fueron negativas a RE, RP y HER2, pero positivas a GCDFP-15. Es remarcable la necesidad de realizar biopsias en todos los sitios anatómicos accesibles, principalmente cuando se trata de CM ya que ante este caso sólo el tumor izquierdo fue el responsable de la actividad metastásica, mientras que el derecho fue carcinoma *in situ*. La omisión de las biopsias puede inducir errores en el diagnóstico certero y en el tratamiento correcto. Finalmente, ante cáncer recurrente o enfermedad en etapa clínica IV el objetivo del tratamiento

oncológico es prolongar la supervivencia y mejora la calidad de vida<sup>5,13</sup>. La combinación de 2 agentes antitumorales debe ser considerada en aquellos casos con enfermedad sintomática o con progresión visceral rápida, mientras que el empleo de agente único se reserva para pacientes con curso indolente<sup>4,5,13,27</sup>. Actualmente, se reconoce que el CMTN muestra alta sensibilidad a los efectos de la QT; los fármacos más activos y frecuentemente utilizados en la terapia del CMTN son las antraciclina y taxanos<sup>4,8,27</sup>, aunque otros agentes han sido ensayados, entre ellos agentes platinados, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, antiangiogénicos, inhibidores de la enzima de reparación polimerasa-1 Poli(ADP) [PARP1], inhibidores del sistema Scr, m-TOR, AKT, TOP2A<sup>7,10,28</sup>.

Actualmente, no hay un tratamiento oncológico específico para el CMTN pero se ha informado que su asociación a la mutación de *BRCA-1* podría conferir cierta sensibilidad a los análogos del platino<sup>28</sup>. Gemcitabina ha demostrado sinergismo citotóxico con cisplatino al inhibir la reparación de daño a la cadena de DNA inducido por cisplatino, diversos ensayos clínicos evidencian que es una combinación efectiva como primera línea de tratamiento en casos pretratados, en dichos ensayos se ha observado tasa de 43% (rango 26 a 50%), con perfil de toxicidad aceptable<sup>28</sup>.

Estudios clínicos recientes han mostrado la eficacia y seguridad de gemcitabina y cisplatino en mujeres con CMTN. En el caso aquí reportado se optó por este esquema de QT ante la edad de la paciente, la cirugía pericárdica reciente y los reportes acerca de la eficacia y seguridad del esquema informado en estudios fase II. Koshy et al.<sup>29</sup> incluyó 36 pacientes con CM metastásico, 17 (47%) con subtipo triple negativo y 19 (53%) no triple negativo, quienes recibieron la combinación con cisplatino y gemcitabina. Los autores señalaron mayor supervivencia libre de progresión mayor en el subgrupo triple negativo (5.3 meses) comparado con 1.7 meses en el subgrupo no triple negativo<sup>28</sup>. Ozkan et al.<sup>30</sup> evaluaron la eficacia y tolerabilidad de gemcitabina y cisplatino en CMTN, quienes progresaron a antraciclina y/o taxanos; en 33 pacientes se observó tasa de respuesta objetiva en 27.3%, mientras que la tasa de beneficio clínico absoluto fue 48.4%; la mediana de supervivencia libre de progresión fue 5 meses y la supervivencia global 14 meses; los efectos tóxicos más frecuentes grado 3 o 4 fueron neutropenia y trombocitopenia (27.7% y 24.9%, respectivamente).

## Conclusión

El CMTN predomina en las mujeres jóvenes pero algunas veces se observa en aquellas de la tercera edad. Este subtipo del CM se caracteriza por afectar distintos sitios anatómicos con predominio en vísceras; sin embargo, otros sitios anatómicos pueden verse afectados con menor frecuencia, entre ellos piel y tubo digestivo. Todos los síntomas y signos sospechosos de enfermedad metastásica deben ser evaluados en forma minuciosa. Gemcitabina y cisplatino es una terapia eficaz y bien tolerada en CMTN, pero aún debe ser probado en más estudios clínicos prospectivos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

- Consultado en marzo de 2014. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- Jemal A, Siegel R, Naishadham D. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
- Vara SE, Angélica L, Llerenas A, et al. Tendencias de la mortalidad por cáncer en México, 1980-2009. *Salud Pública de México* 2011;53:385-393.
- Consultado en marzo de 2014. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
- Sihto H, Lundin J, Lundin M, et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:1-11.
- Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Nature* 2000;96:9212-9217.
- Carey KA, Zagar T, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: A review. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:737-749.
- Gerson R, Alban F, Villalobos A, et al. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Méd Méx* 2008;144:27-34.
- Folkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple negative breast cancer. Review article. *N Engl J Med* 2010;363:1938-1948.
- Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010;36:206-215.
- Cifuentes N, Pickren JW. Metastases from carcinoma of mammary gland: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1979;11:193-205.
- Lara F, Pérez V, Saavedra D, et al. Triple negative breast cancer in hispanic patients. *Cancer* 2011;117:3658-3669.
- Cardos F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supplement 7):vii11-vii19.
- Huicochea C, González B, Tovar I, et al. Cáncer de mama. *Anales de Radiología México* 2009;1:117-126.
- Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:312-321.
- Yin C, Helm MA, Kalb RE, et al. The Presentation, pathology, and current management strategies of cutaneous metastasis. *N Am J Med Sci* 2013;5:499-504.
- Sittart JA, Senise M. Cutaneous metastasis from internal carcinomas: a review of 45 years. *An Bras Dermatol* 2013;88:541-544.
- Abed R, Grimer R, Carter SR, et al. Soft-tissue metastases. Their presentation and origin. *J Bone Joint Surg* 2009;91-b:1083-1085.
- Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, et al. Cutaneous metastases from internal malignancies: A clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol* 2012;34:347-393.
- Kong JH, Park YH, Kim JA, et al. Patterns of skin and soft tissue metastases from breast cancer according to subtypes: relationship between EGFR overexpression and skin manifestations. *Oncology* 2011;81:55-62.
- Montilla A, Hartman R, Hernández C. Carcinoma metastásico de mama en colon. *Gac Med Caracas* 1997;105:551-554.
- Mourra N, Jouret-Mourin A, Lazure T, et al. Metastatic tumors to the colon and rectum: A multi-institutional study. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1397-1401.
- Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-634.
- Samo S, Sherid M, Husein H, et al. Metastatic infiltrating ductal carcinoma of the breast to the colon: A case report and literature review. *Case Rep Gastrointest Med* 2013;Epub 2013, Oct. 1.
- Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, et al. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: Report of five cases and review of the literature. *Int J Breast Cancer* 2012; Epub 2012, Oct. 4.
- Bamias A, Baltayiannis G, Kamina S, et al. Rectal metastases from lobular carcinoma of the breast: Report of a case and literature review. *Ann Oncol* 2001;12:715-718.
- Cárdenas SJ, Bargalló JE, Erazo VA, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2013. *GAMO* 2011;10(supl 5):1-50.
- Heinemann V. Gemcitabine plus cisplatin for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:S24-S29.
- Koshy N, Quispe D, Shi R, et al. Cisplatin/gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients. *The Breast* 2010;19:246-248.
- Ozkan M, Berk V, Kaplan M, et al. Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy in triple negative metastatic breast cancer previously treated with a taxane/anthracycline chemotherapy; multicenter experience. *Neoplasma* 2012;59:38-42.



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Rol del ultrasonido transrectal en la guía para biopsia de tumores pélvicos de origen ginecológico: utilidad en el diagnóstico de tumor primario y recurrencia tumoral

Montserrat J. Olvera-Juárez<sup>a,\*</sup>, Luis A. Rodríguez-Palomares<sup>b</sup> e Irlanda Pacheco-Bravo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Residencia en la Especialidad de Radiología Oncológica, Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

<sup>b</sup> Área de Intervención, Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

<sup>c</sup> Área de Ultrasonido, Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Biopsia transrectal;  
Estudio  
histopatológico;  
México.

**Resumen** La necesidad de estudio histopatológico para determinar recurrencia/recidiva tumoral vs. fibrosis es vital para normar la conducta terapéutica en pacientes oncológicas. La biopsia transrectal de lesiones pélvicas en estas pacientes ha resultado ser segura, eficaz y accesible.

Presentamos la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México, donde se realizaron 56 biopsias (53 pacientes) con tumoraciones pélvicas de origen a determinar. Previo rastreo sonográfico se identificó la lesión y se realizó biopsia con aguja de corte.

Se utilizó estadística descriptiva de las variables de interés. El rango de edad más frecuente fue de 26 a 74 años. En 3 pacientes se repitió la biopsia, por discordancia histopatológica con clínica o imagen. El diagnóstico de base más frecuente fue cáncer cervicouterino (CaCu), el sitio más frecuentemente biopsiado fue el cuello uterino/cúpula de la vagina. Se presentaron 6 complicaciones menores que se resolvieron de inmediato (dolor, mínimo sangrado). En ningún caso se reportó muestra insuficiente o inadecuada para diagnóstico. El 60.71% de los casos evidenció malignidad con impacto en la terapéutica a seguir.

La biopsia transrectal guiada por ultrasonido es segura, rápida, de bajo costo, sin exposición a radiación y con relativas pocas molestias a la paciente; resulta técnicamente idónea para garantizar la toma de muestra de calidad, así como su estudio histopatológico, lo cual impacta en el tratamiento de las pacientes.

\* Autor para correspondencia: Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 4747 1020, ext. 10005. Celular: 014772694956. Correo electrónico: monseoj@gmail.com (Montserrat J. Olvera-Juárez).

**KEYWORDS**

Transrectal biopsy; histopathological analysis; Mexico.

## Role of transrectal ultrasound in the guidance for biopsy of pelvic tumors from gynecologic origin: usefulness in the diagnosis of primary tumor and tumor recurrence

**Abstract** The need for histopathological analysis establishing tumor recurrence/relapse vs. fibrosis is vital in guiding the therapeutic approach in oncologic female patients. Transrectal biopsy of pelvic lesions in these patients has turned out to be safe, efficacious, and accessible. We present the experience at the National Institute of Cancerology, Mexico, where 56 biopsies (53 patients with pelvic tumors) were performed in order to determine the origin of the tumors. The lesion was previously identified by ultrasound and a core needle biopsy was performed. Descriptive statistics was used for variables of interest. The most frequent age range was 26 to 74 years. In 3 patients, the biopsy was repeated due to histopathological discordance with clinical or imaging observations. The most common primary disease diagnosis was cervical cancer and the most frequently biopsied site was the cervix/vaginal vault. Six minor complications occurred, which resolved immediately (pain, minimal bleeding). In no case was the sample reported as being insufficient or inadequate for diagnosis. A total of 60.71% of cases showed malignancy that impacted on the therapeutics to be followed. Ultrasound-guided transrectal biopsy is safe, fast, and low-cost, free of radiation-exposure and with relatively little discomfort to the patient; it is technically suitable to ensure the acquisition of quality samples, as well as their histopathological analysis, which impacts on the treatment of patients.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El diagnóstico diferencial de las patologías pélvicas oncológicas es extenso, en tumores de gran tamaño no siempre es posible diferenciar el sitio de origen o distinguir entre varios tipos de tumores, por lo que familiarizarse con los hallazgos de imagen y conocer las características clínico-patológicas es de gran importancia<sup>1,2</sup>.

Las recurrencias locales o sistémicas son un problema latente en mujeres con patología pélvica oncológica. El mayor porcentaje de recurrencias se presenta en los 2 primeros años de iniciado el tratamiento. La combinación de quimio y radioterapia pueden mejorar el pronóstico, sin embargo la detección temprana de las recurrencias, así como la determinación precisa de las dimensiones y distribución del tumor, son de vital importancia para el establecimiento de la terapéutica adecuada. El diagnóstico de recurrencia local es complejo e involucra la evaluación clínica y por imagen, así como de estudio histopatológico<sup>3</sup>.

Independientemente de los resultados de los estudios de imagen, tanto funcionales como anatómicos, un diagnóstico histopatológico definitivo es indispensable antes de iniciar el manejo subsecuente.

Las principales vías de abordaje para la toma de biopsia de las lesiones pélvicas han sufrido una evolución constante. La vía transabdominal para el drenaje de estas lesiones presenta grandes limitaciones, como la interposición de estructuras abdominales como intestino, vejiga, útero y anexos, que dificultan una adecuada visualización del trayecto de la aguja; haciendo que tenga poco alcance hacia la pared pélvica, lo que en muchos casos imposibilita la utilización de esta vía y en otros es necesario utilizar una aguja de trayecto largo con mayor discomfort del paciente y aumento del riesgo de infección intraperitoneal<sup>4</sup>.

Como alternativa a la vía transabdominal se ha empleado la biopsia por aspiración de estas lesiones con abordaje iliaco paralelo, mayormente utilizado para linfadenectomía pélvica profunda, que usa un abordaje retroperitoneal paralelo a la cresta iliaca<sup>5,6</sup>; el procedimiento transglúteo para las masas presacras o pélvicas profundas que utiliza un abordaje a través del foramen ciático mayor, con el riesgo de lesión a estructuras neurovasculares adyacentes y molestias importantes del paciente al decúbito supino, con amplias probabilidades de disfunción del catéter<sup>6,7</sup>. Estas vías de abordaje han sido poco utilizadas por los inconvenientes en la técnica, complicaciones y la necesidad de usar guía tomográfica.

El abordaje transvaginal para el drenaje y toma de biopsia de lesiones pélvicas ha logrado ser efectivo. Este método provee excelente visualización de las colecciones líquidas y un excelente acceso a ellas. Sin embargo, las colecciones presacras pueden no ser debidamente evaluadas debido a la interposición del recto. Otros factores adversos limitan este tipo de acceso, como el acortamiento vaginal posmenopáusic o posquirúrgico, así como la capacidad para distinguir entre pared vaginal engrosada o recurrencia del tumor y la fibrosis posradiación, lo que confiere mayor probabilidad de producir tejido necrótico y friable, con el consecuente mayor discomfort de la paciente y aumento del sangrado, lo que dificulta el procedimiento<sup>8,9</sup>.

La ultrasonografía pélvica transrectal, inicialmente diseñada para evaluar el cáncer prostático, es una excelente herramienta que provee información útil de las estructuras de la pelvis verdadera así como de la pared pélvica, la región presacra y la región central (vagina, útero, ovarios, receso recto-vaginal y parametrios), la afección parametrial por neoplasia particularmente en el CaCu es óptimamente evaluada por este método, con mejor sensibilidad que la

exploración manual (83% vs. 78%), resulta de mayor utilidad que el ultrasonido transabdominal ya que no presenta los inconvenientes técnicos propios de este abordaje. De igual forma, el ultrasonido transrectal provee información adicional a la obtenida en tomografía computarizada (TC) de la pelvis, ya que es capaz de delimitar estructuras presacras y de la pelvis central, describiendo la morfología de las lesiones, inclusive las de pequeño tamaño<sup>6</sup>.

Además se ha convertido en una gran herramienta para la guía de biopsias, ya que presenta múltiples ventajas frente a otros tipos de abordajes: nos da una mejor visualización de masas recurrentes y una evaluación precisa de la anatomía pélvica, lo que le confiere mayor sensibilidad en la detección de la lesión, además de obtener una biopsia precisa. Requiere mínima anestesia o incluso prescindir de ella; la distancia hacia las lesiones de interés es corta; respeta las estructuras intraabdominales anteriores, es una vía netamente extraperitoneal, lo cual minimiza la contaminación intraperitoneal, aporta imágenes biplanares que hacen precisa la localización de la aguja, por lo que el procedimiento reduce sus complicaciones<sup>4</sup>.

El acceso limitado a lesiones de localización baja, confinadas a la pelvis verdadera constituye una de las limitaciones de esta vía de abordaje<sup>10,11</sup>.

En cuanto al tipo de biopsia, la técnica mínimamente invasiva más socorrida es la biopsia con aspiración por aguja fina (BAAF), la cual consiste en usar una aguja de delgado calibre 19-22G para obtener tejido por aspiración. Su principal limitación radica en el pequeño tamaño de la muestra que es obtenida, así como en la pérdida de la arquitectura tisular; que resulta en un alto porcentaje de muestras inadecuadas y la imposibilidad de realizar estudios complementarios, pudiendo llegar a un diagnóstico citológico más que histológico. La exactitud de esta técnica se ha calculado en un 72% a 92% de muestras adecuadas, con una sensibilidad diagnóstica del 54% a 67%<sup>12</sup>.

Por otro lado, la biopsia tru-cut nos proporciona un tejido estructuralmente conservado, por lo que la evaluación histológica completa, incluida la realización de inmunohistoquímica puede realizarse; exactitud de la muestra de 93% a 100% de muestras adecuadas y sensibilidad del 82% a 100%<sup>13</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar las ventajas y desventajas de la toma de biopsia vía transrectal guiada por ultrasonido, en el diagnóstico diferencial de las lesiones de origen oncológico ubicadas en la pelvis verdadera femenina.

## Métodos

El presente es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron a todas las pacientes con antecedente conocido de malignidad pélvica, en quienes los estudios de imagen evidenciaron tumoraciones pélvicas residuales/recidivantes, siendo enviadas al Servicio de Ultrasonido del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) para la toma de biopsia transrectal.

Antes de realizar el procedimiento a todas las pacientes se les explicaron los beneficios y riesgos de éste, además de pedirse la firma correspondiente de consentimiento informado.

Se administró ciprofloxacina profilácticamente en dosis de 500 mg vía oral (VO) 12 horas antes del procedimiento y 500

mg (también VO) 12 horas después. Para realizar una limpieza intestinal completa previa al estudio, las pacientes tomaron polietilenglicol (Nulytely®) por lo menos 12 horas antes del estudio, acompañado de una dieta blanda. Previo al procedimiento se realizó un examen rectal digital y en secuencia un ultrasonido transrectal. La exploración ultrasonográfica se realizó utilizando un equipo Aloka® ProSound Alpha 7 (Tokio, Japón) con transductor endocavitario de 3-7.5 MHz. Se utilizaron agujas de corte de 18G con 20 cm de largo (BARD®), con disparador semiautomático. Para BAAF o infiltración de anestesia se utilizó una aguja Chiba de 19G, de 20 cm de largo. Generalmente, se aplica anestesia local (5-10 cc) con xilocaína simple al 2% o, en algunos casos, se puede utilizar sedación con midazolam y fentanilo, en este estudio sólo en una paciente se aplicó este tipo de anestesia.

La paciente se coloca en posición fetal hacia su lado izquierdo. El transductor se cubrió con un preservativo antes de ensamblar la guía metálica para biopsia; se colocó otro preservativo por arriba de todo. Seguidamente, se deslizó la aguja de corte a través de la guía para biopsia, ya estando el transductor en la cavidad. Con la línea de punción en el monitor del ultrasonido se apunta a la lesión y se introduce la aguja siguiendo la línea punteada. Por último, se realizó la biopsia guiada para obtener 4 o 6 cortes de tejido. El tiempo promedio del procedimiento fue entre 10 y 20 minutos. El Doppler color se utiliza para guiar la aguja de la biopsia a partes de tumor viables y así evitar las muestras inadecuadas y, en las lesiones altamente vascularizadas, permite elegir una zona segura para punción con el fin de reducir el riesgo de hemorragia. Las pacientes ambulatorias permanecieron en vigilancia al menos 30 minutos posteriores al procedimiento.

Se incluyeron 53 pacientes (56 procedimientos) referidas al Servicio de Ultrasonido del INCan para realizar biopsia transrectal de lesiones pélvicas, durante el periodo comprendido entre julio de 2010 a febrero del 2013. La privacidad de cada paciente fue garantizada en cada estudio el cual fue realizado en la Sala de Ultrasonido, con el equipo de trabajo ampliamente capacitado.

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de datos, los cuales fueron presentados como media (medida central) y desviación estándar (medida de dispersión), al tener los datos una distribución normal. El análisis descriptivo se presenta en tablas de frecuencias absolutas y relativas, y gráficas respectivas.

## Resultados

En el Departamento de Ultrasonido del INCan se recibieron 53 pacientes, a quienes se les realizó biopsia transrectal para el diagnóstico de lesiones pélvicas. La edad de la población estudiada se presenta en la tabla 1. En 3 pacientes fue necesario repetir la biopsia por diversos motivos (tabla 2), por lo que el número total de procedimientos realizados fue de 56.

### Diagnóstico primario

El diagnóstico de base en los 56 procedimientos se muestra en la figura 1.

**Tabla 1** Distribución de los pacientes por grupo de edad

Grupos de edad	Total	
	N°	%
MED 51.66	DE ±13.06	
Menos 40	12	22.64
40-59	27	50.94
60-69	6	11.32
70 o más	8	15.09
TOTAL	53	100

MED: media; DE: desviación estándar.

El 10.71% de los casos marcados con otro diagnóstico está representado por 6 casos de patología no común o sin diagnóstico hasta antes de realizarse la biopsia: adenocarcinoma bien diferenciado tipo intestinal, fibrotecoma, carcinoma poco diferenciado se desconoce origen, leiomioma, carcinoma urotelial, carcinoma de canal anal (figs. 2 a 5).

### Tratamiento previo

El 54% de las pacientes recibió tratamiento médico a base de quimioterapia, quimio-radioterapia, radioterapia o braquiterapia. El 14% tuvo diversas modalidades de tratamiento quirúrgico. Un 16% de la población estuvo manejada por personal médico fuera del INCan. Otro 16% fueron pacientes sin tratamiento hasta antes de la biopsia.

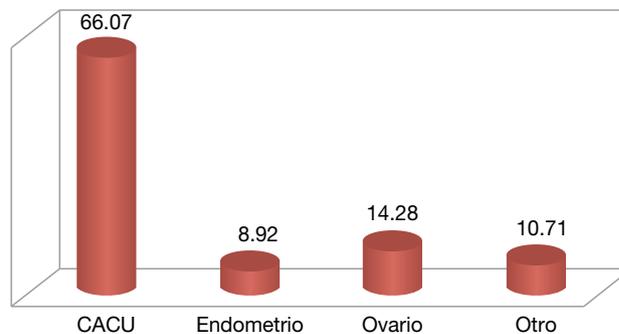
### Localización de la lesión/sitio de biopsia

El sitio específico donde se realizó la biopsia fue aquel en donde la toma de la muestra fuese representativa de la lesión, además de que ésta fuese técnicamente más accesible. La cúpula vaginal/cuello uterino, fue el sitio más frecuente.

### Número de muestras y complicaciones

El número de muestra tomadas dependiente a la calidad y suficiencia de las muestras obtenidas tenía una moda de 5. El número de muestras tomadas no tuvo asociación con complicaciones ni con el resultado histopatológico. De los

### Diagnóstico primario



CaCu: cáncer cervicouterino.

**Figura 1** Porcentaje de los diagnósticos oncológicos de ingreso.

56 procedimientos, únicamente se presentaron 6 casos de complicaciones menores (dolor y sangrado).

### Reporte histopatológico

El reporte histopatológico de los 56 procedimientos realizados en ningún caso reportó muestra insuficiente o inadecuada para diagnóstico. En 22 casos (39.38%) se reportaron hallazgos benignos, y en los restantes 34 casos (60.71%) el resultado evidenció malignidad.

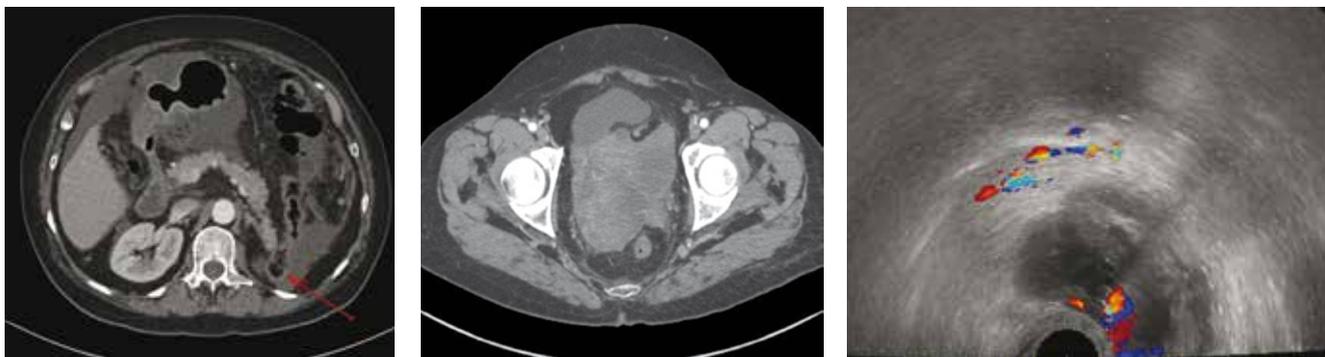
### Manejo posterior a resultado histopatológico

Cinco pacientes (8.92%) no recibieron tratamiento oncológico (referidas a otro hospital, padecimiento benigno, rechazo del paciente). Nueve pacientes (16.07%) se manejaron con vigilancia estrecha, una vez que el reporte histopatológico fuera benigno, posterior a concluir su tratamiento oncológico y no presentar datos de actividad tumoral. Tres pacientes recibieron tratamiento quirúrgico. Siete pacientes (12.5%) fueron canalizadas a Unidad de Cuidados Paliativos, debido a la progresión de su enfermedad y la imposibilidad de ofrecerles una nueva línea de tratamiento. Veintinueve pacientes (51.78%) recibieron tratamiento médico con quimio y/o radioterapia.

**Tabla 2** Análisis de biopsias repetidas

N°	Diagnóstico inicial	Reporte histopatológico (1° biopsia)	Motivo repetición	Reporte histopatológico (2° biopsia)	Manejo posterior
1	CaCu IIIB	Reacción granulomatosa	Evidencia clínica de AT	Carcinoma adenoescamoso invasor	QT paliativa
2	CaCu IIIB	Reacción granulomatosa	Reporte RM de malignidad	Reacción granulomatosa	QT por afección a retroperitoneo
3	Cáncer de endometrio	Células columnares atípicas	Evidencia clínica de AT	Focos de adeno carcinoma	Escisión

CaCu: cáncer cervicouterino; QT: quimioterapia.



**Figura 2** Paciente de 70 años, con antecedente de cáncer urotelial alto grado, con nefroureterectomía izquierda. Control oncológico quirúrgico de 10 meses. Dolor abdominal difuso, incremento de volumen abdominal, pérdida de peso. Ausencia quirúrgica de riñón izquierdo (flecha roja), ascitis, imagen quística-septada con componente sólido en territorio del anexo derecho. Reporte histopatológico: carcinoma urotelial metastásico. Se propone laparoscopia. Abandona tratamiento.

## Discusión

Un diagnóstico certero de malignidad en lesiones pélvicas femeninas, no siempre es posible, éste representa un verdadero reto aún con un manejo médico multidisciplinario.

Los estudios de imagen representan un arma diagnóstica importante para la evaluación de respuesta/recidiva tumoral, sin embargo en muchos casos la imposibilidad de distinguir entre fibrosis postratamiento frente a recurrencia de la enfermedad está presente.

Aún cuando la resonancia magnética (RM) presenta una alta sensibilidad y especificidad para identificar recurrencia de la enfermedad (86% a 94%)<sup>8</sup>, la existencia de falsos positivos/negativos con este método nos obliga a implementar otros recursos diagnósticos.

La posibilidad de contar con una muestra de la lesión para el estudio histopatológico, resulta ser pieza clave para ofrecer a la paciente el manejo idóneo de su padecimiento. La toma de biopsia con aguja de corte representa ventajas claras sobre la biopsia con aguja fina<sup>20</sup>.

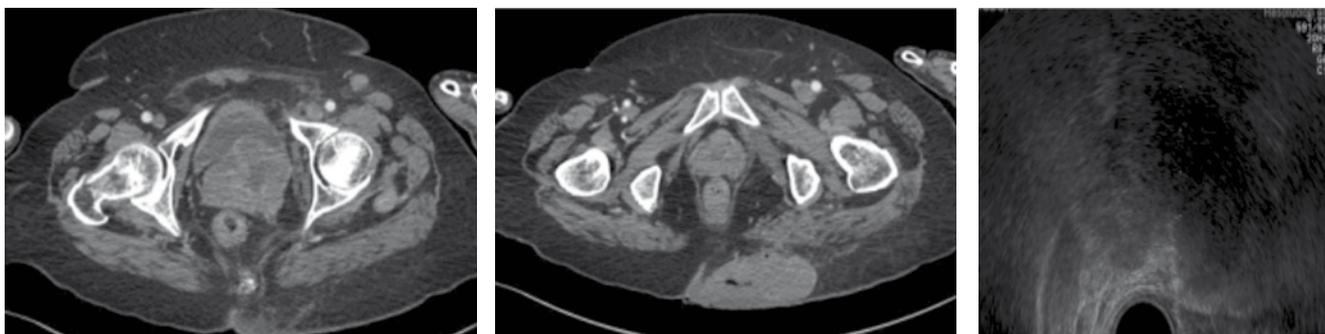
La toma de biopsia con abordaje transrectal representa una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de lesiones confinadas a la pelvis verdadera<sup>6</sup>, con ventajas demostradas frente a otros tipos de abordajes<sup>11</sup>, representa una

vía de acceso confiable, útil, accesible, con pocas complicaciones, y en ocasiones una única vía de abordaje en pacientes con complicaciones postratamiento (vagina corta, fibrosis, dolor importante), como lo es el paciente oncológico.

Aunque la biopsia tru-cut puede llevarse a cabo con guía por TC, RM y ultrasonido, este último método debido a su bajo costo, accesibilidad y falta de exposición a la radiación es de elección, y aunado al tipo de abordaje, hacen que la biopsia tru-cut de lesiones pélvicas por la vía transrectal sea ideal para un diagnóstico certero.

## Conclusiones

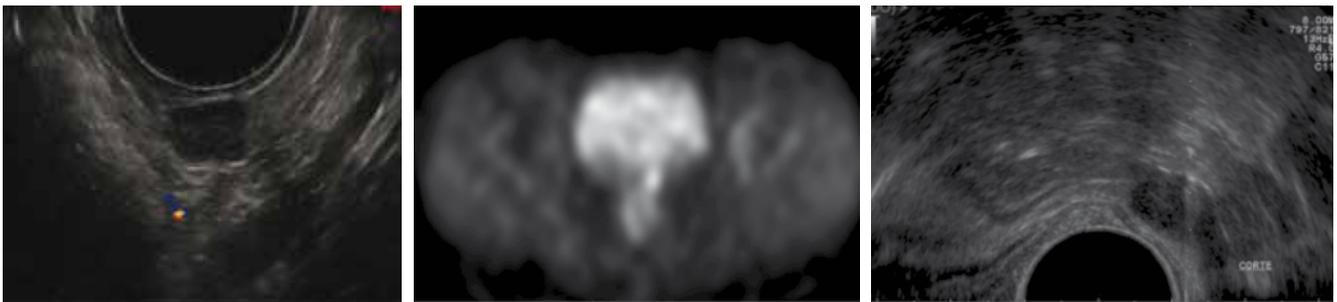
El diagnóstico certero de las lesiones pélvicas de pacientes oncológicas, es vital para el adecuado manejo. Distinguir entre complicaciones postratamiento frente a recidiva tumoral no siempre es fácil. Un resultado histopatológico de la lesión de interés, es por mucho, clave para implementar la mejor ruta terapéutica. La toma de biopsia guiada por medio de los diferentes métodos de imagen es recomendada, sin embargo en pacientes ya sometidas a tratamiento y con lesiones localizadas en la pelvis verdadera, las opciones son limitadas. Una vía de abordaje segura, rápida, de bajo costo, sin exposición a radiación y con relativamente pocas



**Figura 3** Paciente de 69 años, ingresa por tumoración en glúteo izquierdo de reciente aparición. En estudios de extensión se encuentra tumor dependiente de cuello uterino, con involucro de la pared vesical y parametrio izquierdo. Biopsia transrectal de parametrio izquierdo: carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. Biopsia percutánea de lesión glútea: carcinoma epidermoide metastásico.



**Figura 4** Paciente de 49 años, con epigastralgia, vómito, pérdida de peso, elevación del CA 125. Ultrasonido: anexo izquierdo con imagen nodular heterogénea, bordes lobulados, líquido libre en hueco pélvico. Biopsia transrectal: lesión anexial izquierda, heterogénea, vascularizada. Reporte histopatológico: fibrotecoma con inflamación crónica granulomatosa y necrosis caseosa secundaria a tuberculosis. Las tinciones de histoquímica con bacilos ácido-alcohol resistentes.



**Figura 5** Paciente de 46 años, con antecedente de cáncer de ovario sometida a cirugía, recibió quimioterapia. Dos años PLE. Lesión en cúpula vaginal sólida, hipoeoica, con vascularidad periférica, hipercaptante en PET. Biopsia transrectal: imagen sólida, hipoeoica, bien definida con incremento en la vascularidad. Reporte histopatológico: adenocarcinoma poco diferenciado. Citorreducción óptima.

molestias a la paciente, es la toma de biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido transrectal, que además es técnicamente preferible para garantizar la toma de muestra de calidad para su estudio histopatológico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Agradecimientos

Al Departamento de Ultrasonido del Instituto Nacional de Cancerología, por su apoyo en la realización del presente trabajo.

### Referencias

- Freeman S. The revised FIGO Staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics* 2012;32:1805-1827.
- Szklruk F. MR imaging of common and uncommon large pelvic masses. *Radiographic* 2003;23:403-424.
- Jeong YY. Uterine cervical carcinoma after therapy: CT and MR imaging findings. *Radiographic* 2003;23:969-981.
- Savader BL. Pelvic masses: aspiration biopsy with transrectal US guidance. *Radiology* 1990;176:351-353.
- Phillips VM. The parallel iliac approach: a safe and accurate technique for deep pelvic node biopsy. *J Comput Tomogr* 1984;8:237-238.
- Gupta S. Various approaches for CTguided percutaneous biopsy of deep pelvic lesions: anatomic and technical considerations. *Radiographics* 2004;24:175-189.
- Butch RJ. Drainage of pelvic abscesses through the greater sciatic foramen. *Radiology* 1986;158:487-491.
- O'Neill MJ. Transvaginal interventional Procedures: aspiration, biopsy and catheter drainage. *Radiographics* 2001;21:657-672.
- Van Sonnenberg E. Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collections: Results, failures, and complications. *Radiology* 1984;151:337-341.
- Clive A. Recurrent female pelvic cancer: assessment with transrectal ultrasonography. *Radiology* 1987;162:278-281.
- Finne CO. Transrectal drainage of pelvic abscesses. *Disx Colon Rectum* 1980;23:293-297.
- Malmstrom H. Fine-needle aspiration cytology versus core biopsies in the evaluation of recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1997;65:69-73.
- Fischerova D. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:833-837.



SOCIETAS MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Meningioma del ala mayor del esfenoides izquierdo con extensa invasión neuronal que se presentó como tumor periorbitario

Marlene Salomón-Acosta<sup>a</sup>, Ángel Vargas-Sánchez<sup>b</sup>, Katuska Casares<sup>c</sup> y Martha Lilia Tena-Suck<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Patología, Hospital Civil Antiguo, Guadalajara, Jal., México

<sup>b</sup> Residencia en la Especialidad de Neurología, Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

<sup>d</sup> Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Meningioma;  
Diseminación neural;  
Inmunohistoquímica;  
México.

### KEYWORDS

Meningioma; Neural  
spread; immunohisto-  
chemistry; Mexico.

**Resumen** La mayoría de los meningiomas son tumores benignos asociados a buen pronóstico, sin embargo, puede haber variables agresivas y con un comportamiento clínico desfavorable, a pesar de ser tumores histológicamente benignos. Por lo general, tienden a recurrir, metastatizar y diseminarse.

Presentamos el caso de una mujer de 50 años, que presentó un meningioma del ala mayor del esfenoides cuyo principal síntoma fue dolor de ojo y aumento del volumen del mismo, se resecó la lesión periorbitaria y se reportó como meningioma sincitial con intensa permeación o diseminación neural. El tumor fue positivo para vimentina y EMA, y negativo para PGAF, neurofilamentos y citoqueratinas. Los filetes nerviosos fueron positivos para proteína s-100 y factor de crecimiento neuronal (FCN), en los nidos infiltrantes en tejidos blandos sólo se observan en la periferia.

La diseminación neural de los meningiomas es un hallazgo poco común y al igual que los tumores en cabeza y cuellos suele ser de mal pronóstico.

**Left sphenoid greater wing meningioma with extensive neural invasion presenting as periorbital tumor**

**Abstract** Most meningiomas are benign tumors associated with good prognosis; however, aggressive variants with unfavorable clinical behavior despite of being histologically benign tumors may occur. Generally, these neoplasms tend to recur, metastasize and spread.

We report on the case of a 50 year-old woman who presented with a meningioma of the greater wing of the sphenoid bone, with the main symptoms being eye pain and increased eye volume.

\* Autor para correspondencia: Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Av. Insurgentes Sur N° 3877, Colonia La Joya, Delegación Tlalpan, C.P. 14269, México D.F., México. Teléfono: (525) 5606 3822, ext. 1029. Fax: (525) 5424 0808. Correo electrónico: mltenasuck@gmail.com (Martha Lilia Tena-Suck).

The periorbital lesion was resected and reported as syncytial meningioma with intense neural permeation or dissemination. The tumor tested positive for vimentin and epithelial membrane antigen, and negative for glial fibrillary acidic protein, neurofilaments and cytokeratins. The nerve fibers tested positive for s-100 protein and neural growth factor; in nests infiltrating soft tissues, they are only observed at the periphery.

Neural spread of meningiomas is a rare finding and, like head and neck tumors, it is usually associated with poor prognosis.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

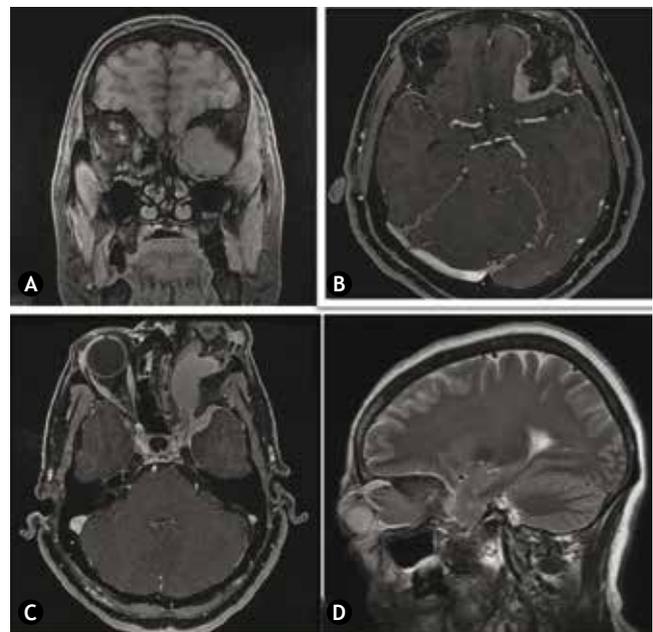
El meningioma es un tumor intracraneal común que representa del 14% a 19% de todas las neoplasias intracraneales primarias<sup>1</sup>. La mayoría de los meningiomas se encuentran adheridos a la duramadre, la médula espinal y/o la aracnoidea, así como a la pared de los ventrículos y meninges. Se originan a partir de las células meningoteliales de la capa aracnoidea, siendo tumores benignos de lento crecimiento, la mayoría corresponde a grado I de acuerdo a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>, sin embargo existen sus contrapartes más agresivas como el meningioma grado II y el anaplásico grado III de acuerdo a la OMS<sup>2</sup>. Estos tumores tienden a recurrir, crecer y diseminarse, hasta llegan a dar metástasis a distancia; a pesar de ser histológicamente benignos tienden a comportarse agresivamente<sup>2</sup>. La recurrencia no es infrecuente en particular para las variantes atípicas y anaplásicas<sup>2</sup>. De acuerdo con la OMS, el 94.3% de los meningiomas son benignos, con una tasa de recurrencia a 5 años del 3% en comparación con el 38% y el 78% de los meningiomas atípicos y anaplásicos, respectivamente<sup>2</sup>. Existen varios parámetros histológicos que se han identificado como indicadores de la conducta agresiva y predictivos de recurrencia de los meningiomas<sup>3</sup>, que incluye la alta celularidad, alto índice mitótico, pleomorfismo nuclear, presencia de focos de necrosis e invasión de estructuras adyacentes<sup>2,5-7</sup>. Otros indicadores pronósticos reportados de recurrencia del tumor constituyen el cambio en la morfología histológica, la transformación maligna, la heterogeneidad celular y la multicentricidad, también se ha descrito la diseminación neural como factor de mal pronóstico independientemente del grado histológico<sup>8,9</sup>.

El objetivo de este trabajo fue presentar un caso de meningioma del ala mayor del esfenoides, que se diseminó por vía neural en forma difusa hasta los tejidos blandos, cursando como masa periorbitaria con pérdida de la agudeza visual en forma progresiva.

## Presentación del caso

Mujer de 59 años de edad, con antecedente de histerectomía con ooforectomía derecha hace 19 años por probable miomatosis uterina. Inició padecimiento actual en 2008, con edema periorcular en ojo izquierdo, con aumento progresivo de volumen hasta llegar a medir 5 cm de diámetro, además presentaba disminución de agudeza visual desde un año

previo en forma progresiva. Acude al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) por dolor ocular intenso y aumento de volumen del mismo. A la exploración física presenta edema periorbitario blando y depresible, sin adenomegalias. La valoración neurológica fue normal y la agudeza visual estaba disminuida, sin percepción de la luz en el ojo izquierdo, los movimientos oculares mostraban limitación a la abducción, además presentaba disminución de la audición izquierda. Se sometió a resección de la lesión periorcular.



**Figura 1** Imágenes radiológicas. **A)** Resonancia magnética en T1 COR/3D FS, la cual muestra una lesión expansiva de contornos lobulados bien definidos, con base de implantación ancha en relación con el ala mayor del esfenoides ipsilateral. **B)** Resonancia magnética en T1 con gadolinio, que exhibe una lesión isointensa en la diferente secuencia, tras la administración del contraste tiene un reforzamiento intenso en relación con el seno cavernoso y el polo frontal medial ipsilateral. **C)** Resonancia magnética en T1 con gadolinio, que muestra como la lesión se extiende en el espacio intra y extraconal izquierdo condicionando proptosis, así como desplazamiento medial del nervio óptico con engrosamiento polipoide de seno maxilar izquierdo. **D)** T2 lateral, expone como la lesión se extiende difusamente, apreciándose mejor la lesión en seno maxilar izquierdo.

Las imágenes radiológicas muestran una lesión expansiva de contornos lobulados bien definidos, la cual muestra una base de implantación ancha en relación con el ala mayor del esfenoides ipsilateral, se comporta isointensa en la diferente secuencia y tras la administración del gadolinio tiene un reforzamiento intenso en relación con el seno cavernoso y el polo frontal medial ipsilateral (fig. 1). Se asocia a hiperostosis esfenoidal. Dicha lesión se extiende en el espacio intra y extraconal izquierdo, condicionando proptosis así como desplazamiento medial del nervio óptico. Los giros rectos se encuentran lateralizados hacia la derecha, hay incremento de los diámetros de los vientres musculares de los rectos inferior y lateral derechos. El parénquima cerebral, cerebeloso y el tallo cerebral no mostraron alteraciones. Había paso de líquido cefalorraquídeo al interior de la silla turca, lo que condiciona compresión ventral de la hipófisis; con engrosamiento polipoideo de seno maxilar izquierdo. Se diagnosticó como meningioma del ala mayor del esfenoides izquierdo con extensión infraorbitaria e intracraneana. Histológicamente, el tumor estaba formado por células meningoteliales de un meningioma sincitial, que corresponde al grado I de acuerdo a la OMS<sup>2</sup> (figs. 2A y 2B), sin embargo llamó la atención que los filetes nerviosos se encontraban con presencia de células meningoteliales, los cuales infiltraban en forma difusa (figs. 2C y 2D). A mayor infiltración de estos se observaron atipias celulares (fig. 2E). El tumor infiltraba también a los tejidos blandos y músculo (fig. 2F). Por inmunohistoquímica el tumor fue positivo para vimentina (fig. 3A). Los filetes nerviosos fueron positivos para proteína s-100 (fig. 3B) y para el factor de crecimiento neural (FCN); se observan también en la periferia de los nidos del meningioma, lo que sugiere invasión y/o diseminación intraneural

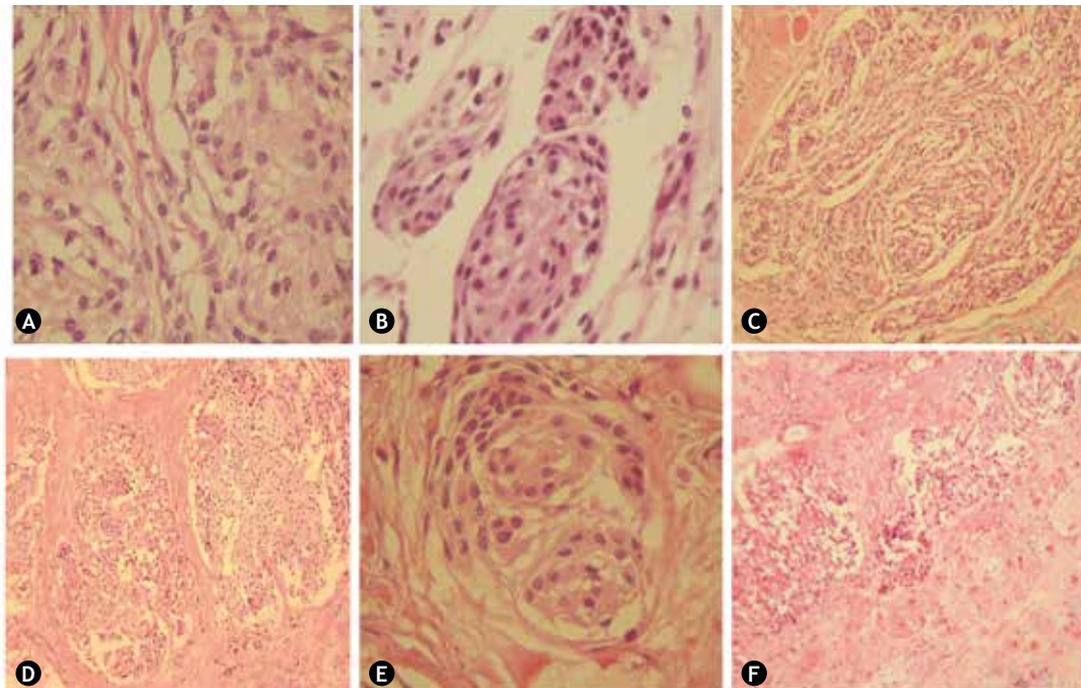
(fig. 3C), en los vasos también se evidencian células neoplásicas (fig. 3D).

## Discusión

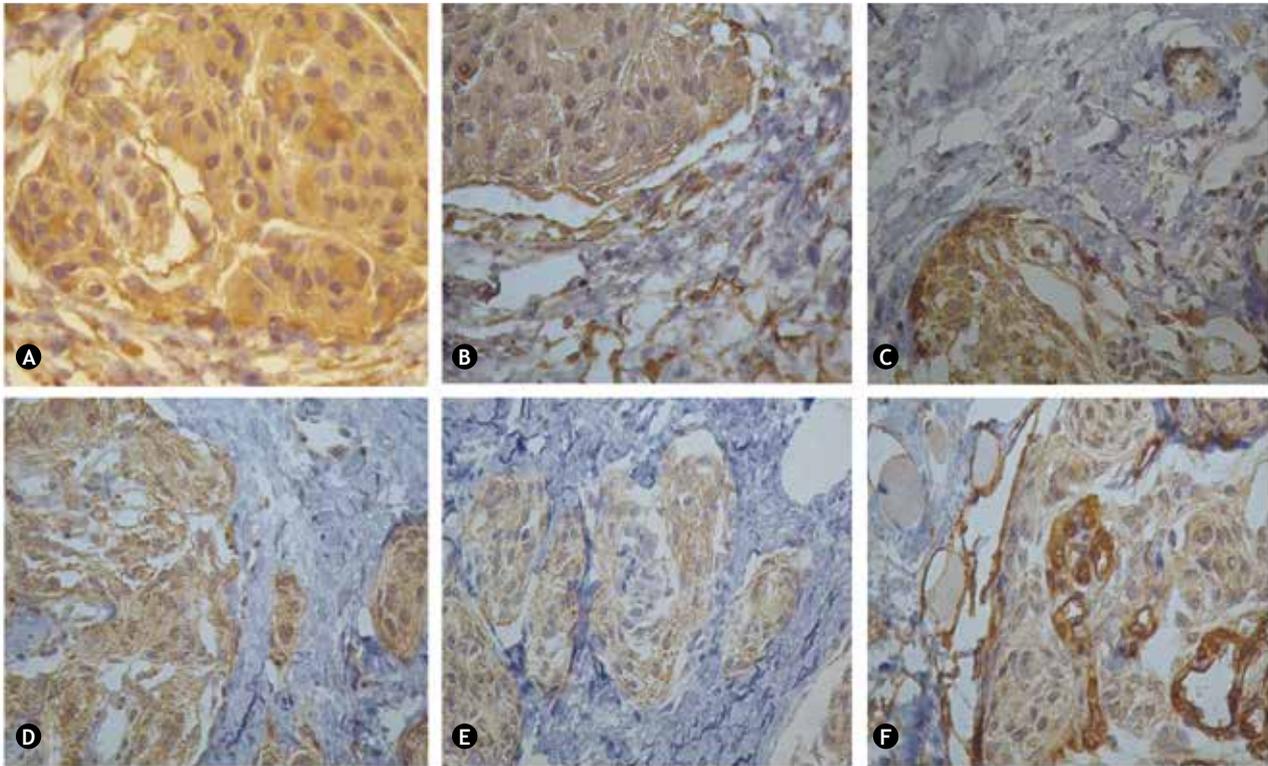
Los meningiomas son, por lo general, tumores recidivantes y/o raramente con tendencia a malignizarse, se ha referido que pueden difundirse a través de la vía hematógica, linfática o rutas del líquido cefalorraquídeo, a través de las meninges<sup>3-9</sup>.

La diseminación tumoral perineural se refiere a una extensión neoplásica contigua a lo largo de un nervio. Como puede ser clínicamente silente, la imagen radiológica juega un papel fundamental en la evaluación y la delimitación de la infiltración perineural en tumores malignos de cabeza y cuello, que a su vez afecta a la planificación del tratamiento<sup>10-13</sup>. La diseminación y/o infiltración perineural de los tumores de cabeza y cuello es un fenómeno bien descrito en la literatura médica quirúrgica y de imagen. Implica extensión neoplásica directa de un tumor primario mediante el nervio como un andamio, y es de gran importancia clínica. La diseminación tumoral perineural conlleva un pronóstico grave. Se asocia con un aumento de casi 3 veces en la recidiva local y la disminución de aproximadamente 30% en la tasa de supervivencia a 5 años<sup>9-13</sup>. La diseminación perineural ahora se considera un indicador pronóstico independiente en la estadificación del tumor, según la última edición de la clasificación TNM de los tumores malignos<sup>13</sup>.

El mecanismo exacto de la diseminación tumoral perineural es muy controversial. Los linfáticos intraneural se han propuesto como la ruta de difusión. Sin embargo, esta teoría está por ahora firmemente rechazada ya que ninguna célula neoplásica se ha observado en los vasos linfáticos<sup>10-12</sup>.



**Figura 2** Hallazgos histológicos. A), B) Se observa el tumor formado por células meningoteliales arremolinadas. C) Se exhiben los filetes nerviosos con presencia de células meningoteliales que los infiltraban en forma difusa. D) A mayor infiltración de estos, se observaron atipias celulares. E), F) El tumor infiltraba tejidos blandos y músculo.



**Figura 3** Tinciones de inmunohistoquímica (IHQ). A) El tumor fue positivo para vimentina en forma difusa; B) se observa la positividad para proteína s-100, C) se exhiben los filetes nerviosos positivos para proteína s-100, y también D) se muestra la positividad para CD34 en los vasos sanguíneos, que evidencian células meningeoteliales (IHQ, 400x).

No obstante, es importante mencionar que en el sistema nervioso central no hay linfáticos.

La incidencia de diseminación tumoral perineural varía de 2.5% a 5.0%, con una amplia variedad de neoplasias malignas de cabeza y cuello<sup>13</sup>. El carcinoma adenoideo quístico que surge de la glándula salival es la neoplasia maligna más común asociada con la infiltración perineural, con una tasa de hasta el 60%<sup>14</sup>. Esto puede estar relacionado con una alta expresión de moléculas de adhesión de células neurales (N-CAM), que se detecta en aproximadamente el 93% del carcinoma adenoideo quístico con la infiltración perineural<sup>14</sup>.

El receptor de neurotrofinas p75 también ha despertado mucho interés en el estudio de la diseminación tumoral perineural<sup>15</sup>. Durante el desarrollo del sistema nervioso, es la interacción entre el FCN y el receptor p75 -que se encuentra en las células de Schwann- lo que estimula la migración de células de Schwann a lo largo del nervio<sup>15</sup>.

Radiológicamente, la resonancia magnética (RM) en T1 con supresión grasa se utiliza ampliamente para aumentar la visibilidad del tumor del nervio infiltrado, anulando la señal de la grasa circundante<sup>16,17</sup>. Sin embargo, cuando se utiliza una técnica de supresión grasa selectiva en frecuencia, artefactos de susceptibilidad particularmente alrededor de un prominente seno esfenoidal, pueden oscurecer el foramen de la base del cráneo. No obstante, se usa el contraste isotrópico de alta resolución espacial volumétrica interpolado en la secuencia en apnea con saturación de la grasa, para evaluar plenamente las vías neuronales a través de los agujeros de base de cráneo sin artefactos<sup>15,16</sup>. En la

fase aguda, las imágenes de RM en T2 muestran señales hiperintensas en los músculos que simulan edema. Esto es porque el T2 de agua extracelular es más largo que el T2 de agua intracelular. Además, el aumento de la mejora del contraste también se observa en estos músculos, debido al aumento subyacente en la perfusión y la acumulación de medio de contraste en el espacio extracelular<sup>15,16</sup>. El diagnóstico diferencial incluye los tumores neuronales primarios como Schwannomas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis o mucormicosis (en individuos severamente inmunocomprometidos) y trastornos inflamatorios meníngeos, como la sarcoidosis e histiocitosis.

Las metástasis a distancia de los meningiomas benignos son extremadamente raras y casi todos los casos reportados fueron asociados con un tumor intracraneal grande<sup>3,18</sup>. Por otra parte, la tasa de metástasis a distancia podría llegar al 5% para el tipo atípico (grado II) y del 30% para los meningiomas anaplásicos o malignos, grado III<sup>2,4</sup>. Según un informe, los tumores que metastatizan generalmente tenían características histológicas compatibles con un fenotipo maligno, como la necrosis focal, invasión cerebral, pleomorfismo celular y mitosis frecuentes<sup>5-7,18</sup>. La vía más común de metástasis en los meningiomas se considera que es a través del líquido cefalorraquídeo, pero esto no explica metástasis extraneurales<sup>12-14,18</sup>.

El comportamiento agresivo de los meningiomas pueden estar asociados a síndromes genéticos, tales como la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o ser incididos por radioterapia<sup>19</sup>. Sin embargo, se han descrito alteraciones y/o mutaciones

genéticas asociadas a meningiomas agresivos tales como la pérdida del cromosoma 1p, 6q, 10, 14q, 18q, 22q, o ganancia del 1q, 9q, 12q, 15q, 17q y 20q<sup>20</sup>. Estas aberraciones genéticas pueden estar asociadas a alteraciones que participan en el ciclo celular que afecta los genes CDKN2A (p16INK4A), p14ARF, LEF1, SNAI2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TWIST<sup>20</sup>. La presencia de células inmaduras de tipo células madre también se han asociado a mal pronóstico en los meningiomas<sup>21,22</sup>. Los meningioma por lo general expresan vimentina y EMA, pero la expresión de CD133, CD44 y CD166, así como la pérdida de la expresión de la E-cadherina nos permite identificar meningiomas de células progenitoras, que son marcadores de mal pronóstico<sup>2</sup>. Así como, la expresión de neurofilamentos y/o de la PGAF y de marcadores de células madre de tipo neural (Nestin, Sox2, y CD133), son marcadores que se expresan tanto en mutaciones genéticas de tipo mesenquimatosos y/o a mutaciones de NF2<sup>21</sup>.

El gen *LEF1*, que se ha demostrado recientemente ser una molécula crucial en la convergencia de la TGF- $\beta$  y vías de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, puede desempeñar un papel importante en las vías de señalización que convergen en un fenotipo mesenquimatoso en meningiomas<sup>24</sup>. La vía de señalización Wnt en meningiomas atípicos y anaplásicos contienen las pérdidas en los cromosomas 10 y 14. La desregulación de los genes implicados en la ruta de señalización, tales como CCND1 es una característica de los PRM, y esta vía de señalización en combinación con la adquisición de características mesenquimatosas que puede contribuir a las características de la progresión maligna<sup>23,24</sup>.

Yan J et al.<sup>25</sup> reporta un caso de meningioma extracraneal orbital que se extendía por nasofaringe en una paciente con FN2, y Tabernerero M, et al.<sup>26</sup> evidencia la asociación entre mutación del gen *NF2* en pacientes posmenopáusicas y meningiomas. Consideramos, el tumor nasal también podría corresponder a un meningioma.

## Conclusiones

Reportamos el caso de una mujer menopáusica con meningioma, quien cursó con lesión periorbitaria y que radiológicamente correspondía a un meningioma del ala mayor del esfenoides con diseminación perineural, lo que explicaría una probable mutación del gen *NF2*, que corresponde a un comportamiento poco habitual de este tumor y que probablemente el engrosamiento polipoide de seno maxilar izquierdo se deba a un meningioma.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. CBTRUS. Statistical report: primary brain tumors in the United States. C.I.L: Central Brain Tumor Registry of the United States of America; 2007-2008.

2. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, et al. In: Luis D (editor). World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), 4th Edition. Lyon France; 2007. p. 164-179.
3. Simpson D. Recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
4. Skullerud K, Loken AC. The prognosis in meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 1974;29:337-44.
5. Deen HGJ, Scheithauer BW, Ebersold MJ. Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. *J Neurosurg* 1982;56:317-322.
6. De la Monte SM, Flickinger J, Linggood RM. Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am Surg Pathol* 1986;10:836-843.
7. Jellinger K, Slowik F. Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas. *J Neurol* 1975;208:279-98.
8. Enam SA, Abdulrauf S, Mehta B, et al. Metastasis in meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:1172-1177.
9. Borovich B, Doron Y. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. *J Neurosurg* 1986;64:58-63.
10. Parker GD, Harnsberger HR. Clinical-radiologic issues in perineural tumor spread of malignant diseases of the extracranial head and neck. *Radiographics* 1991;11:383-99.
11. Warden KF, Parmar H, Trobe JD. Perineural spread of cancer along the three trigeminal divisions. *J Neuro-Ophthalmol* 2009;29:300-307.
12. Boerman RH, Maassen EM, Joosten H, et al. Trigeminal neuropathy secondary to perineural invasion of head and neck carcinomas. *Neurology* 1999;53:213-216.
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2009.
14. Hutchesson JA, Vural E, Korourian S, et al. Neural cell adhesion molecule expression in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000;110:946-948.
15. Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Low-affinity nerve growth factor receptor (p75) in dermatofibrosarcoma protuberans and other nonneural tumours: a study of 1,150 tumours and fetal and adult normal tissues. *Hum Pathol* 2001;32:976-983.
16. Lee KJ, Abemayor E, Sayre J, et al. Determination of perineural invasion preoperatively on radiographic images. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:275-280.
17. Rapidis AD, Givalos N, Gakipoulous H, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 2005;41:328-335.
18. Ludwin SK, Conley FK. Malignant meningioma metastasizing through the cerebrospinal pathways. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:136-142.
19. Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013;115:957-967.
20. Bostrom J. Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16 (INK4a)), p14 (ARF), CDKN2B (p15 (INK4b)), and CDKN2C (p18 (INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 2001;159:661-669.
21. Ikeda H, Yoshimoto T. Immunohistochemical study of anaplastic meningioma with special reference to the phenotypic change of intermediate filament protein. *Ann Rigel BT, et al. A comparison of the cell lines used in meningioma research. Surg Neurol* 2008;70:295-307.
22. Keller A. Genome wide expression profiling identifies specific deregulated pathways in meningioma. *Int J Cancer* 2009;124:346-351.
23. Mani SA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704-715.
24. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005;434:843-850.

25. Torres-Martín M, Martínez-Glez V, Peña-Granero C, et al. Gene expression analysis of aberrant signaling pathways in meningiomas. *Oncol Lett* 2013;6:275-279.
26. Yan J, Li Y. Extracranial orbital meningioma extending into the nasosinus in neurofibromatosis type 2. *J Craniofac Surg* 2014;25:664-666.
27. Taberero M, Jara-Acevedo M, Nieto AB, et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas. *BMC Med Genet* 2013;14:114-118.