

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, NÚM. 4, JULIO -AGOSTO 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

## EDITORIAL

Síndrome de desgaste profesional (*burnout*) en el recurso humano médico oncológico, una realidad poco explorada en nuestro país

## ARTÍCULOS ORIGINALES

CA-125 como predictor de cirugía citorreductora óptima en cáncer de ovario epitelial

Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario

Detección de cáncer de mama en el IMSS: asociación entre uso de servicio y estadio diagnóstico

Cáncer ginecológico: evolución de su frecuencia relativa en una institución de alta especialidad

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Evaluación de piezas quirúrgicas con carcinoma de colon

Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer

Terapia antitumoral con el uso de cannabinoides, un descubrimiento que podría cambiar la evolución del cáncer

## CASOS CLÍNICOS

Linfoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Obstetricia

Sarcoma histiocítico de la infancia. A propósito de un caso

Lumbalgia atípica por plasmocitoma óseo solitario coexistente con absceso de psoas: 2 entidades distintas en una misma localización. Reporte del primer caso

Fibrosarcoma de la parrilla costal, resección y reconstrucción con malla de polipropileno y metilmetacrilato



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



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

Julio - Agosto 2014, Vol. 13, Núm. 4

## 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

Burnout syndrome in the medical oncological human resource, a reality little explored in our country **201**  
*Gregorio Quintero-Beylou*

### ORIGINAL ARTICLES

CA-125 levels as a predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer **203**  
*Emilio Modesto Treviño-Salinas, et al.*

Relationship between CA-125 and characteristics clinical and histopathological in epithelial ovarian cancer **207**  
*Rigoberto Dolores-Velázquez, et al.*

Breast cancer screening in IMSS: association between use of service and diagnostic stadium **215**  
*Dulce María Hernández-Hernández, et al.*

Gynecological cancer: evolution of its relative frequency in a highly specialized institution **222**  
*Alfonso Torres-Lobatón, et al.*

### REVIEW ARTICLES

Assessment of surgical specimens with carcinoma of the colon **229**  
*Alejandra Mantilla-Morales, et al.*

Epigenetic alterations in the progression of cancer **236**  
*Luis Fernando Tume-Farfán*

## Contenido

### EDITORIAL

Síndrome de desgaste profesional (*burnout*) en el recurso humano médico oncológico, una realidad poco explorada en nuestro país **201**  
*Gregorio Quintero-Beylou*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

CA-125 como predictor de cirugía citorreductora óptima en cáncer de ovario epitelial **203**  
*Emilio Modesto Treviño-Salinas, et al.*

Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario **207**  
*Rigoberto Dolores-Velázquez, et al.*

Detección de cáncer de mama en el IMSS: asociación entre uso de servicio y estadio diagnóstico **215**  
*Dulce María Hernández-Hernández, et al.*

Cáncer ginecológico: evolución de su frecuencia relativa en una institución de alta especialidad **222**  
*Alfonso Torres-Lobatón, et al.*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Evaluación de piezas quirúrgicas con carcinoma de colon **229**  
*Alejandra Mantilla-Morales, et al.*

Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer **236**  
*Luis Fernando Tume-Farfán*

## Contents

Anti-tumor therapy with the use of cannabinoids, a discovery that could change the evolution of cancer 244

*Mario Zúñiga-Ayala, et al.*

### CLINICAL CASES

Lymphoma and pregnancy. Critical care obstetrics case report 252

*José Antonio Viruez-Soto, et al.*

Childhood histiocytic sarcoma. A case report 256

*Sandra Flor Páez-Aguirre, et al.*

Atypical low back pain by solitary plasmacytoma bone coexisting with psoas abscess: 2 different entities in a same location. The first case report 260

*Juan Miguel Alemán-Iñiguez, et al.*

Chest wall fibrosarcoma, resection and reconstruction with polypropylene mesh and methyl-methacrylate 266

*José Sebastián Villalón-López, et al.*

## Contenido

Terapia antitumoral con el uso de cannabinoides, un descubrimiento que podría cambiar la evolución del cáncer 244

*Mario Zúñiga-Ayala, et al.*

### CASOS CLÍNICOS

Linfoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Obstetricia 252

*José Antonio Viruez-Soto, et al.*

Sarcoma histiocítico de la infancia. A propósito de un caso 256

*Sandra Flor Páez-Aguirre, et al.*

Lumbalgia atípica por plasmocitoma óseo solitario coexistente con absceso de psoas: 2 entidades distintas en una misma localización. Reporte del primer caso 260

*Juan Miguel Alemán-Iñiguez, et al.*

Fibrosarcoma de la parrilla costal, resección y reconstrucción con malla de polipropileno y metilmetacrilato 266

*José Sebastián Villalón-López, et al.*



## EDITORIAL

# Síndrome de desgaste profesional (*burnout*) en el recurso humano médico oncológico, una realidad poco explorada en nuestro país

## *Burnout syndrome in the medical oncological human resource, a reality little explored in our country*

Tradicionalmente, el médico sin importar la rama de la medicina en la cual se especialice, se ha dado a la tarea de diagnosticar minuciosamente la patología que acude a su consulta con el objeto de proporcionar el mejor tratamiento a sus pacientes, para que de esta manera pueda rehabilitar y reintegrar a la población en tratamiento, al ámbito socio-cultural en el cual se desenvuelve, realizando un complejo proceso diagnóstico-terapéutico. Sin embargo, el médico por sí mismo es un ser humano que sufre de enfermedades diversas de la misma manera como la presentan los pacientes que acuden a su consulta; ante esto, parece ser que este hecho es olvidado no sólo por estos últimos sino por el mismo médico, dando la apariencia en ocasiones que el galeno es todo poderoso y que el proceso salud-enfermedad es ajeno a su entorno personal<sup>1,2</sup>.

El momento de desilusión y enfrentamiento con la realidad ocurre cuando el médico se afronta a algún padecimiento en su propia persona y se convierte en un paciente, en ocasiones y paradójicamente presentando el mismo tipo de padecimientos que trata en su especialidad, en donde tiene por necesidad que lidiar con iguales tratamientos que él indica teniendo algunas veces repercusiones físicas y psicológicas más graves que un paciente sin estas condiciones específicas, dado a la *psique* y la formación propia del médico, siendo aún más difícil el proceso de curación del ahora médico enfermo<sup>2</sup>.

Dado a lo anterior y entendiendo al médico como un ser humano común y corriente igual que cualquier otro semejante, se reconoce que es elegible de padecer cualquier enfermedad al igual que el resto de su especie, por tanto resulta fácil pensar que puede sufrir padecimientos de tipo ocupacionales, como lo es el síndrome de desgaste profesional o *burnout*<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de esta patología psicológica y social de tipo ocupacional en el personal médico no es diferente de manera significativa al de la población general, presentado al igual que los demás, ideas de negación, automedicación, abuso de drogas, agresividad progresiva hacia sus semejantes y compañeros, ruptura y violencia familiar, etc., así como las consecuencias profesionales del uso y abuso de los diversos fármacos en alguna categoría especial de un padecimiento; sin embargo, la aceptación de la enfermedad parece ser más difícil en este subgrupo de individuos del ambiente médico, que en el resto de la población general<sup>2,3</sup>.

De esta forma, los colegas médicos tienen la obligación de actuar cuando detecten en sus compañeros síntomas inequívocos de algún desorden psicológico de tipo ocupacional, ya que las consecuencias potenciales del no intervenir cuando un compañero está afectado son múltiples, encontrándose no sólo lo relacionado con la seguridad del individuo mismo que padece la enfermedad, sino que afecta la seguridad y el trato digno del paciente en su ejercicio cotidiano de la medicina<sup>3</sup>.

Este tipo de patología provoca inhabilidad de practicar la profesión por parte de quien la padece, de acuerdo a los estándares internacionales de la buena práctica médica, secundarios a un ramillete de síntomas que desencadenan reacciones, signos y conductas compensatorias negativas en el mismo médico, que se reflejan en el aumento del uso, abuso y dependencia de fármacos o sustancias ilegales en su consumo, así como reacciones negativas ante las demás personas que le rodean<sup>2,3</sup>.

Pensamos en general que esta patología es poco frecuente en el personal médico pero la estadística nos indica todo lo contrario, ya que en la Unión Americana esta enfermedad se presenta por lo menos en la misma cuantía que en la población general, tendiente según se menciona a ser mayor

\* Autor para correspondencia: Colina de dos rocas N° 19, Fraccionamiento Boulevardes, C.P. 53140, Naucalpan de Juárez, Méx., México. Teléfono: 55627958. Correo electrónico: gregorioqb@prodigy.net.mx (Gregorio Quintero-Beuló).

dependiendo de la serie que se revise, presentándose aproximadamente en por lo menos un 15% de los médicos en algún momento de sus carreras o de su práctica profesional; aunque existen algunas diferencias entre los médicos y la población general, sobre todo en el tipo de drogas y en la historia premórbida de carácter sociocultural intrínseca a la población médica<sup>2-4</sup>.

Un ambiente laboral inapropiado con tendencia a ser frustrante, senescente, inmóvil y remunerado de manera inadecuado a la manera de ver del trabajador de la salud, genera alteraciones psicósomáticas iniciales inespecíficas como son: cefaleas, mialgias y alteraciones en la calidad del sueño, entre otras, que se agravan y recrudecen con el paso del tiempo, afectando posteriormente a su entorno familiar, que se refleja a largo plazo con aumento de divorcios y violencia intrafamiliar, llegando al grado máximo con el abuso de sustancias y fármacos por parte del trabajador, siendo el abuso del alcohol, medicamentos opioides y el uso de la cocaína, las sustancias que más comúnmente se consumen, impactando posteriormente en su ámbito laboral global en donde presenta agresividad hacia los pacientes y sus compañeros, así como ausentismo laboral mínimo inicial y seguidamente prolongado, llegando en algunos casos hasta el suicidio o la autoagresión recurrente. El cansancio emocional, la despersonalización y el bajo cumplimiento personal son los 3 ejes sobre los que gira esta patología, que lamentablemente se refleja en un evento médico negligente hacia sus pacientes, teniendo esta enfermedad sus orígenes y primeras manifestaciones clínicas tan tempranas como desde el inicio de las prácticas médicas por los aspirantes a ser nuevos médicos, que se convierten con el paso del tiempo en grandes especialistas, pero que llevan arrastrando a costas este síndrome sin darle tratamiento ni prevención, lo cual posteriormente no sólo afectará como ya se puntualizó su vida laboral, sino su salud y su vida personal en las relaciones humanas que establezca dentro y fuera de su ámbito de trabajo<sup>4,5</sup>.

Los médicos comparten muchos de los factores predisponentes para esta patología con la población general en cuanto a las adicciones, pero la facilidad de la obtención de los fármacos en este subgrupo de individuos, agrava la situación, así como el estrés propio de la profesión, son causas inherentes del uso de estas sustancias y del desarrollo de síntomas propios de esta patología de carácter multifactorial, que integran en sí misma a este síndrome de desgaste<sup>1</sup>.

El ambiente del médico en la Oncología no escapa a este problema, siendo de hecho una de las ramas de la medicina que más se ve afectada por este fenómeno biopsicosocial; se ha mencionado que las profesiones que por naturaleza tienen que lidiar con el fenómeno de la vida y la muerte, impactan directamente sobre el binomio del médico-paciente en su dinámica de relación ya sea juntas y en su conducta por separado. Estudios mencionan que del 30% hasta el 50% de los oncólogos experimentan algún síntoma de diversos grados del síndrome de desgaste, y que lamentablemente muy poco se sabe en todo el mundo acerca de este entre los mismos oncólogos, existiendo gran variedad de posibilidades y de niveles de afectación que tienen que ver básicamente con el grado de la satisfacción personal, laboral y formativa. En los pocos estudios que se mencionan en la literatura médica acerca de estas alteraciones entre los oncólogos, señalan que entre los factores asociados al desarrollo de este síndrome están la edad menor de 50 años, el

género femenino, el realizar sólo actividad asistencial y no combinarla con investigación u otras actividades intra o extrahospitalarias y sobre todo, el mencionar que la calidad de vida personal general de los médicos se considere como deficiente o baja por ellos mismos; independientemente y paradójicamente a esto cerca del 80% de los oncólogos refieren que volverían a hacer su carrera, a pesar de presentar este fenómeno en el transcurso de su vida<sup>4</sup>.

Siendo entonces muy grave que el síndrome de *burnout* no se conoce del todo en países desarrollados, y por esto mismo, no se ha evaluado metódicamente al personal de salud si presenta o no este fenómeno con el objeto de tratar y generar medidas de prevención, los países en vías de desarrollo como el nuestro con sistemas de control deficientes y de recolección de datos precarios, se encuentran sin conocimiento fidedigno de esta situación, sin negar por esto, que la patología de desgaste laboral seguramente existe en los centros hospitalarios sean o no oncológicos y que muy probablemente presenten tanto características generales semejantes epidemiológicas, clínicas, como de desarrollo laboral y personal, pero que evidentemente no pueden realizarse acciones de manejo y prevención en estos países, puesto que se desconocen las características mínimas propias de la misma y por lo tanto, se subestima la causa o causas que le dieron origen<sup>1,3,4</sup>.

Por tanto, al igual que el resto del mundo, se deben redoblar esfuerzos por los directivos en sus programas asistenciales al personal laboral, para promover la salud física y mental de los profesionales de la salud y así poder retener a los médicos más capaces en el lugar que hagan falta y donde mejor se desempeñan, por medio de nuevas investigaciones basadas en evidencia de este fenómeno, que genere conocimiento para realizar programas de salud pública que prevengan y traten esta patología; en pocas palabras pensar en cambiar el paradigma de ver al médico como un todo poderoso que no se enferma, generando y favoreciendo los mejores ambientes laborales que favorezcan a su vez la mejoría de calidad de vida, con el objeto de generar rendimientos adecuados basados en la satisfacción personal del personal de salud que labora en los diversos hospitales, entre ellos incluidos por supuesto el ambiente oncológico de nuestro país<sup>4,5</sup>.

## Referencias

1. Desbiens NA, Panda M, Doshi N, et al. Public perceptions of alcohol use by physicians. *South Med J* 2005;98:5.
2. Kleber HD. The impaired physician: changes from the traditional view. *J Subst Abuse Treat* 1984;1:137.
3. Gualtieri AC, Cosentino JP, Becker JS. The California experience with the diversion program for impaired physicians. *JAMA* 1983;249:226.
4. Kuerer HM, Eberlein TJ, Pollock RE, et al. Surgical Oncologist: Report on the Quality of Life of Members of the Society of Surgical Oncology. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(11):3043-3053.
5. McGovern MP, Angres DH, Leon S. Characteristics of physicians presenting for assessment at a behavioral health center. *J Addict Dis* 2000;19:59.

**Gregorio Quintero-Beuló\***

Unidad de Tumores Mamarios, Servicio de Oncología, Hospital General de México, México D.F., México



ARTÍCULO ORIGINAL

## CA-125 como predictor de cirugía citorreductora óptima en cáncer de ovario epitelial

Emilio Modesto Treviño-Salinas<sup>a</sup>, Cipatli Ayuzo-del Valle<sup>b,\*</sup> y Julio de Jesús del Ángel-Cervantes<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Coordinación del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, N. L., México

<sup>b</sup>Centro Médico Christus Muguerza Conchita, Monterrey, N. L., México

<sup>c</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, N. L., México

### PALABRAS CLAVE

Antígenos; Neoplasias;  
Cirugía; México.

### Resumen

**Introducción:** El CA-125 es un marcador tumoral para predicción y seguimiento del cáncer epitelial de ovario. El objetivo del estudio fue determinar la importancia de este marcador como predictor de cirugía citorreductora óptima.

**Material y métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 125 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, 94 reunieron criterios de inclusión, de éstos, 54 (57.4%) con cirugía óptima y 40 (42.5%) no óptima. Buscándose el punto de corte de valores de CA-125.

**Resultados:** Se encontró un valor de media de CA-125 en 427.8 U/mL para pacientes con citorreducción óptima y 753 U/mL para cirugía no óptima, con un valor de corte de 566 U/mL (sensibilidad 92.6% y especificidad 50%).

**Conclusión:** La determinación de CA-125 es un parámetro funcional como predictor de cirugía óptima de reducción en cáncer de ovario epitelial.

### KEYWORDS

Antigens; Ovarian  
neoplasms; Surgery;  
Mexico.

### CA-125 levels as a predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer

#### Abstract

**Introduction:** The objective is to assess the ability of preoperative serum CA-125 levels to identify patients at high risk of optimal cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer.

\* Autor para correspondencia: Centro Médico Christus Muguerza Conchita. 15 de Mayo N° 1822 Pte., Colonia María Luisa, Monterrey, N. L., México. Teléfono: (81) 8347 0179. Celular: (81) 81850805. Correo electrónico: cipatlimd@yahoo.com (Cipatli Ayuzo-del Valle).

**Material and methods:** One hundred and twenty five patients diagnosed with epithelial ovarian cancer, were retrospectively evaluated. Ninety four were enrolled, optimal cytoreduction was achieved in 54 patients (57.4%) and 40 (42.5%) with suboptimal cytoreduction. The value of CA-125 was then calculated.

**Results:** The 427.8 U/mL was the median value for CA-125 in patients with optimal cytoreduction and 753 U/mL on the suboptimal group. The optimal cutoff point of preoperative CA-125 to predict surgical outcome was 566.4 U/mL (sensitivity 92.6.0%; specificity 50%).

**Conclusions:** Preoperative serum levels of CA-125 are a good predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer.

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

## Introducción

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular expresada por los tumores epiteliales de ovario, descrita por primera vez en 1981; se considera como valor sérico normal menor de 35 U/mL<sup>1</sup>. En los tumores de tipo mucinoso se encuentra elevado con menor frecuencia que en otros tipos histológicos de cáncer de ovario. Sin embargo, es necesario señalar que se pueden detectar niveles elevados en suero de CA-125 en diferentes circunstancias fisiológicas (embarazo, menstruación), en enfermedades benignas (endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, fallo hepático) y en otros procesos malignos (cáncer de endometrio, mama y colon)<sup>1</sup>. Hasta el momento, es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario.

En la paciente posmenopáusica, la asociación de masa anexial y elevación del CA-125 (> 65 U/mL) tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78%<sup>2</sup>.

El CA-125 muestra valores elevados en un 75% a 90% de las pacientes con cáncer de ovario; en la actualidad, tiene un papel claramente reconocido en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y detección de la recidiva<sup>3</sup>.

El nivel preoperatorio del CA-125 se considera un importante factor pronóstico en el estadio I del cáncer de ovario. En estadios avanzados, el valor preoperatorio del CA-125 no parece tener la misma correlación con la supervivencia, sin embargo el descenso de sus cifras durante los primeros ciclos de la quimioterapia, sí es un predictor importante de la evolución de las pacientes<sup>4</sup>.

Para predecir la probabilidad citorreductora óptima en pacientes con cáncer de ovario, diversos autores han estudiado el valor de los niveles de CA-125. Geisler et al.<sup>5</sup> evaluó niveles de CA-125 en 82 pacientes en varios estadios, encontrando un valor promedio de 966 U/mL en pacientes que se pudieron citoreducir a una masa residual no mayor de 2 cm, mientras que aquellos con tumor residual registraron niveles de CA-125 promedio de 3,316 U/mL. Recientemente, se han publicado otros estudios retrospectivos que evalúan el valor predictivo del CA-125, utilizando un corte de 500 U/mL<sup>6</sup>. La mayoría de los autores concluyen que, el CA-125 por sí solo no es un predictor confiable de cirugía citorreductora óptima y que requieren estudios prospectivos<sup>7</sup>. Únicamente, Chi et al. se atrevió a proponer que las pacientes con niveles de CA-125 mayores de 500 U/mL tenían un pronóstico poco prometedor para una cirugía

óptima, y planteó una laparoscopia inicial para biopsiar y evaluar la resecabilidad del tumor<sup>8</sup>. A nivel nacional, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) diseñó un índice predictor de irresecabilidad de cáncer de ovario, basado en parámetros clínicos (tumor abdominal palpable, enfermedad en fondo de saco de Douglas, presencia de ascitis en cualquier cantidad), nivel de CA-125 igual o mayor a 1,000 U/mL, asignándose un valor de un punto a cada variable<sup>9</sup>. Este índice brindó una confiabilidad superior a una sensibilidad de 75%; se estableció en el contexto que, en aquellas pacientes con menos de 2 puntos se lograba una cirugía óptima de prácticamente 100%; con 2 parámetros, la citorreducción óptima era de 62%; y con 3 o más, descendía hasta en 32%; incluso con 4 a menos de 15%<sup>10</sup>. En forma retrospectiva se han analizado varios factores que determinan la posibilidad de éxito. Entre ellos, se han identificado diversos factores adversos para resecabilidad óptima con un mayor grado de diferenciación: la presencia de ascitis, un mayor número de metástasis peritoneales (carcinomatosis peritoneal) y paraaórticas, mayor tamaño inicial del tumor y mayor edad. Desafortunadamente, muchos de estos parámetros son hallazgos transoperatorios o resultado del estudio patológico del espécimen quirúrgico.

De manera prospectiva, en este Centro (INCan) se evaluó el índice, los hallazgos fueron los siguientes: 89.3% de las pacientes con 0-2 puntos pudieron citoreducirse óptimamente, en comparación con sólo 36.8% de las pacientes con 3-4 puntos. En pacientes con estadio III y IV más 3-4 puntos, la posibilidad de cirugía exitosa sin morbilidad es de apenas de 5.9%<sup>9</sup>.

Martínez-Saíd et al.<sup>11</sup> revisó la experiencia del INCan en cáncer de ovario avanzado. En el análisis univariado y estratificado de 15 parámetros distintos, determinó que 4 de éstas, se relacionaban significativamente con una menor probabilidad de citorreducción óptima. Estas variables son:

1) Tumor abdominal palpable; 2) saco de Douglas ocupado por tumor a la exploración vaginal y/o rectal; 3) presencia de ascitis; y 4) CA-125 mayor de 1,000 U/mL.

Concluyeron que el índice predice una citorreducción subóptima elevada.

Los objetivos del presente artículo son:

1. Determinar la importancia del CA-125 como predictor de cirugía óptima en pacientes con cáncer de ovario epitelial.
2. Determinar el punto de corte de niveles séricos de CA-125 para predicción de citorreducción óptima.

La hipótesis fue: el valor de CA-125 es un predictor de importancia en la determinación de citorreducción óptima en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, en la cual se incluyó a todas las pacientes quienes tuvieran una cirugía citorreductora de ovario de tipo epitelial, llevada a cabo en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en un periodo de 5 años. Tomando los datos de nivel de CA-125 previo a la cirugía, el tamaño tumoral por la tomografía, la estirpe celular del tumor y por último, si la cirugía fue óptima o subóptima (menos de 1 cm de tumor residual).

Se excluyeron pacientes fallecidas, con cirugía de intervalo (con quimioterapia previa), sin reporte de Anatomía Patológica de la tumoración, o sin resultado de cirugía.

Las variables obtenidas se incluyeron en una base de datos y se realizó el análisis mediante programas estadísticos. La determinación del valor de corte se realizó mediante una prueba para curvas ROC<sup>12</sup>, con el programa ROC Curve Analyzer C&K®.

## Resultados

Se evaluaron un total de 125 expedientes clínicos, de los cuales 94 cumplían con los parámetros establecidos. La edad promedio de las pacientes se ubicaba en los 58.35 años.

Al analizar el comportamiento descriptivo de sólo las variables, CA-125 y el tamaño del tumor, se observó que la media para el marcador tumoral fue de 566.44 U/mL y el tamaño tumoral fue de 14.78 cm. Además, al segmentar y analizar todas las variables cuantitativas (edad, CA-125, tamaño tumoral), según el resultado de la cirugía, encontramos que en las pacientes con resultante óptima, la edad promedio fue de 55.04 años con un variabilidad de 12.25 años, el nivel de CA-125 estuvo en 427.81 U/mL y el tamaño tumoral fue de 14.39 cm. En el caso de las cirugías no óptimas, el promedio de edad se ubicaba en los 62.83 años con una variabilidad de 10.97 años, los niveles de CA-125 en 753.6 U/mL y el tamaño del tumor fue también mayor (15.32 cm).

Encontramos un valor de corte para la búsqueda de un resultado óptimo en la cirugía de citorreducción igual o menor a 655 U/mL de CA-125, lo que nos brinda una sensibilidad del 92.6% y una especificidad de 50%, esto con un área bajo la curva de 0.736 y un valor  $p=0.0001$ . El valor predictivo positivo de nuestro estudio fue de 79% y un valor predictivo negativo del 55%.

## Discusión

El marcador tumoral CA-125 ha sido ampliamente utilizado para predecir una cirugía citorreductora óptima o subóptima. Sin embargo, aún existe controversia respecto a la capacidad del nivel preoperatorio de este marcador para predecir correctamente el resultado quirúrgico y además, para determinar el mejor umbral en la predicción de las mismas.

El objetivo de este trabajo fue encontrar el nivel de CA-125 preoperatorio para las pacientes con cáncer de ovario de origen epitelial y el resultado de la cirugía.

Nuestros hallazgos indican que el marcador preoperatorio de CA-125 con valor de 427.82 U/mL, es el más determinante para predecir un éxito quirúrgico, aunque el punto de corte bajo la curva fue de 655 U/mL.

Los resultados obtenidos en nuestro análisis determinaron que cuanto mayor sea el valor preoperatorio de CA-125, tiene menor posibilidad de convertirse en un resultado quirúrgico óptimo.

Estudios con poblaciones similares como el realizado por Brian C. Cooper<sup>13</sup>, publican que valores de CA-125 por arriba de 500 U/mL tuvieron un cirugía subóptima, sin embargo en su estudio no discriminan el origen del tumor (epitelial, mesodérmico, endometriode, entre otros), presentando un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 58%. Asimismo, Alcázar JL et al.<sup>14</sup> comparó resultados en 64 pacientes, encontrando un valor de cirugía subóptima del CA-125 de 730.4 U/mL, muy similar a nuestros resultados, con un 78% de sensibilidad en aquellos pacientes con CA-125 por arriba de 500 U/mL, con un valor predictivo positivo de 80% y un valor predictivo negativo de 75%.

Cabe mencionar que en nuestro estudio, las pacientes fueron operadas en el mismo Centro y por los mismos cirujanos gineco-oncólogos.

## Conclusiones

Concluimos que si la paciente presenta un nivel sérico mayor a 753.6 U/mL, será necesario agregar un plan de quimioterapia coadyuvante, con lo cual se obtendrá una disminución de la carga tumoral y la posterior citorreducción.

Nuestros datos indican que el nivel preoperatorio de CA-125, es un buen predictor de citorreducción óptima. El mejor umbral para esta predicción resultó ser de 427.82 U/mL. Aunque el punto de corte bajo la curva fue de 655 U/mL.

Sin embargo, todos los resultados tanto clínicos (tamaño del tumor, características) como radiológicos (invasión a ganglios, metástasis) deben ser evaluados en conjunto, teniendo en cuenta que incluso los pacientes con un mayor nivel sérico de CA-125 pueden tener una reducción óptima.

## 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 Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

## Referencias

1. Morales Vázquez FM, Santillán López A. Antígeno sérico CA-125 en cáncer epitelial de Ovario. *Cancerología* 2007;1:s21-24.

2. Hennessy B, Coleman R, Markman M, et al. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382.
3. López-Graniel C, González A, Chang I, et al. Cirugía citoreductora primaria para cáncer de ovario en México. *Cancerología* 2007;2:s37-s40.
4. Tanner EJ, Long KC, Zhou Q, et al. Impact of operative start time on surgical outcomes in patients undergoing primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126(1):58-63.
5. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, et al. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41(3):140-142.
6. Memarzadeh S, Lee SB, Farias-Eisner R. CA-125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;1-16.
7. Rodríguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):362-366.
8. Chi D, Zivanovic O, Palayekar MJ, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecology Oncology* 2009;112:6-10.
9. Sociedad Mexicana de Oncología. Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. Departamento de Ginecooncología del Instituto Nacional de Cancerología. *GAMO* 2006;5(3):s6-s7.
10. López-Graniel C, Aranda F, Gharzouzi B. Cáncer de ovario avanzado, manejo quirúrgico e índice de reseccabilidad. *GAMO* 2006;5(3):s14-s16.
11. Martínez-Said H, Rincón DG, Montes de Oca MM, et al. Predictive factors for Irresectability in Advanced Ovarian Cancer. *Intl J of Gyn Cancer* 2004;14(3):423-30.
12. Burgueñoa MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin* 1995;104:661-670.
13. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, et al. Preoperative CA-125 Levels An Independent Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):59-64.
14. Alcazar JL, Miranda D, Unanue A, et al. CA-125 levels in predicting optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:173-174.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario

Rigoberto Dolores-Velázquez<sup>a,\*</sup>, Lilia Patricia Bustamante-Montes<sup>b</sup>, José Roberto Romero-Fierro<sup>a</sup>, Eduardo Gómez-Plata<sup>a</sup>, Karla Gabriela Ocampo-García<sup>a</sup> y Alfonso Dueñas-González<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Coordinación de Cirugía Oncológica, Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Toluca, Méx., México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación con Enfoque Ecosistémico, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México

<sup>c</sup> Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología/Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

CA-125; Ascitis; Bilateralidad; Etapa clínica; Grado de diferenciación; Tipo histológico; Cáncer de ovario; México.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar las características clínicas e histológicas relacionadas con los niveles de CA-125.

**Métodos:** En el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, se revisaron 91 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, de los cuales se obtuvieron los niveles de CA-125 pretratamiento, así como las características clínicas e histológicas del tumor; los valores de CA-125 fueron log-normalizados, se realizó análisis de varianza, correlación y prueba *t* dependiendo el tipo de variable a estudiar, por último, se llevó a cabo un modelo de regresión múltiple, todo esto fue usado para identificar predictores del CA-125 en la población bajo estudio.

**Resultados:** La presencia de ascitis, lateralidad, etapa clínica, tipo histológico y el grado de diferenciación presentan asociaciones estadísticamente significativas con la elevación del CA-125. Se encontró que el número de embarazos, así como el número de hijos se relacionan con mayor elevación del CA-125, por otro lado, el índice de masa corporal (IMC), el tamaño tumoral y la permeación linfovascular no tuvieron asociación con la elevación de dicho marcador. El modelo de regresión múltiple muestra que: etapa clínica, ascitis, afección bilateral, tipo histológico no mucinoso y grado pobremente diferenciado, son las características con mayor elevación del CA-125.

**Conclusiones:** Características clínicas e histopatológicas tales como la presencia de ascitis, etapa clínica avanzada, bilateralidad, grado de diferenciación y tipo histológico son determinantes claves en la elevación del CA-125.

\* Autor para correspondencia: Av. Solidaridad Las Torres N° 101, Colonia Del Parque, C.P. 50180, Toluca, Méx., México. Teléfono: (01 722) 2766820, ext. 3501. Correo electrónico: doloresvr@hotmail.com (Rigoberto Dolores-Velázquez).

**KEYWORDS**

CA-125; Ascites; Bilateral; Clinical stage; Differentiation grade; Histological type; Ovarian cancer; Mexico.

## Relationship between CA-125 and characteristics clinical and histopathological in epithelial ovarian cancer

**Abstract**

**Objective:** To determine the clinical and histological features associated with CA-125 levels.

**Methods:** The State Cancer Center records ISSEMYM 91 patients with diagnosis of epithelial ovarian cancer, of which CA-125 levels were obtained pretreatment, as well as the clinical and histological features of the tumor; values of CA-125 were log-normalized, analysis of variance, and t correlation test depending on the type of variable to be analyzed and finally a multiple regression model was carried out, all of this was used to identify predictors was performed CA-125 in the study population.

**Results:** The presence of ascites, laterality, clinical stage, histological type and grade of differentiation show statistically significant associations with elevation of CA-125. We found that the number of pregnancies and the number of children was associated with increased CA-125 elevation, on the other hand, body mass index (BMI), tumor size and lymphovascular permeation showed no association with the elevation of this marker. The multiple regression model shows that the clinical stage, ascites, bilateral involvement, histologic type non-mucinous and poorly differentiated grade are the characteristics most CA-125 elevation.

**Conclusions:** Clinical and histopathological, such as the presence of ascites, advanced clinical stage, bilaterality, differentiation grade and histological type are key features in the elevation of CA-125 determinants.

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

## Introducción

El cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte por neoplasia ginecológica a nivel mundial debido a su presentación tardía, por lo que se le describe como un asesino silencioso, ya que gran parte de las pacientes se presentan en estadio III o IV con mal pronóstico y una supervivencia a 5 años de alrededor del 25%-30%<sup>1,2</sup>.

En México, aproximadamente el 75% de las mujeres con cáncer de ovario tienen un estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, por lo que, a pesar de la cirugía y la quimioterapia agresiva, el pronóstico de estas mujeres es pobre; este resultado se debe, en gran parte, a la falta de una prevención eficaz y estrategias de detección temprana; cuando se diagnostica en una etapa temprana, la tasa de supervivencia es de aproximadamente 95%, con las modalidades actuales de tratamiento. Por lo tanto, la detección precoz de esta enfermedad sería un claro beneficio clínico<sup>3</sup>.

Durante la última década, se ha utilizado al CA-125 como prueba principal para detección de cáncer de ovario en la población general junto con el ultrasonido transvaginal<sup>4,6</sup>, así como el ultrasonido Doppler para mejorar la sensibilidad y especificidad en pacientes que tienen resultados indeterminados y requieren mayor caracterización<sup>7</sup>, además dicho marcador tumoral es empleado como factor pronóstico de supervivencia, recurrencia e indicador de respuesta al tratamiento, sin embargo, es de considerar que los tumores mucinosos y de bajo potencial maligno frecuentemente tienen concentraciones bajas de CA-125; lo cual nos indica que existen ciertas características propias del tumor que pueden resultar en una franca elevación o no del CA-125; existen escasas investigaciones reportadas en la literatura

médica mundial que han mostrado la relación del CA-125 y características clínicas e histológicas del cáncer epitelial de ovario, por lo que el presente estudio buscó estas relaciones en la población atendida en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, que es el centro de referencia estatal para el diagnóstico y tratamiento de los cánceres en población abierta y derechohabiente del gobierno del Estado de México, entidad con mayor población en el país<sup>8-12</sup>.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico transversal. Se revisaron expedientes clínicos de agosto del 2005 a agosto del 2011, en el Archivo Clínico del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM. La información obtenida fue la siguiente:

- I. Características sociodemográficas de las pacientes: edad, escolaridad, lugar de residencia, ocupación y estado civil.
- II. Características histopatológicas del tumor: tipo histológico, grado de diferenciación, permeación linfovascular.
- III. Exposiciones ambientales: tabaquismo, exposición a asbesto y talco.
- IV. Antecedentes familiares: de cáncer de mama, ovario, colon, endometrio.
- V. Antecedentes reproductivos: número de hijos, número de embarazos, edad de la menarquia, edad de la menopausia, inductores de la ovulación, terapia hormonal de reemplazo.
- VI. Características clínicas: CA-125 pretratamiento, tamaño de la tumoración, bilaterality, estadio, índice de masa corporal (IMC) y ascitis.

Se excluyeron los casos de cáncer epitelial de ovario cuyos expedientes no contaron con información sobre antígeno CA-125 pretratamiento.

El análisis estadístico fue realizado en paquete estadístico Stata® versión 11.0. Para la exploración de la base se corrieron las variables de acuerdo al tipo y nivel de medición; con variables cuantitativas continuas y discretas se realizaron medidas de tendencia central y dispersión como media y desviación estándar (DE) o mediana, dependiendo de la distribución de los datos. Las variables cualitativas nominales

u ordinales con más de 2 resultados fueron transformadas en variables indicadoras o *dummys* y se obtuvieron porcentajes. Posteriormente, los valores de CA-125 fueron log-normalizados para poder realizar el examen bivariado mediante análisis de varianza para la relación entre variables cuantitativas contra cualitativas con más de 2 categorías; para la relación de variables cuantitativas contra cuantitativas se utilizó análisis de correlación; por último, se realizó prueba *t* para la relación entre variables cuantitativas contra cualitativas dicotómicas. Se construyó un modelo de regresión

**Tabla 1** Características sociodemográficas y factores de riesgo en pacientes con cáncer de ovario epitelial, atendidas en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM

Variable	Categoría	N°	Media/Mediana DE	%
Edad	Rango 27-84 años	91	51.89/50 10.55	
Ocupación	Ama de casa	39		42.8
	Empleada	24		26.3
	Profesora	23		25.2
	Pensionada	5		5.4
Estado civil	Soltera	30		32.9
	Casada	60		65.9
	Unión libre	1		1.1
Escolaridad	Analfabeta	1		1.1
	Primaria	25		27.4
	Secundaria	17		18.6
	Preparatoria	6		6.5
	Profesional	42		46.1
Antecedentes familiares de cáncer	No	76		83.5
	Si	15		16.4
Tipo de cáncer en el familiar	No tuvo	76		83.5
	Mama	13		14.2
	Colon	2		2.2
	Endometrio	0		0
	Ovario	0		0
Uso de hormonales	No	77		84.6
	Si	14		15.3
Tabaquismo	Si	21		23.0
	No	70		76.9
N° de embarazos	Rango 0-16		2.80/3 2.59	
N° de hijos	Rango 0-15		2.49/2 2.49	
Edad de la menarquia	Rango 9-17 años		12.70/13 1.44	
Edad de la menopausia	Rango 24-61 años		44.4/46 6.67	
IMC	Rango 14.8-47.6		27.0/25.6 5.10	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

múltiple, incluyendo variables que en el análisis bivariado mostraron asociación con los niveles de CA-125.

## Resultados

Se encontraron 161 casos de cáncer de ovario, de los cuales 30 correspondieron a tumores de células germinales, 15 casos a tumores *borderline*, 8 a tumores de células de la granulosa, 17 a tumores metastásicos y 91 a cáncer epitelial de ovario.

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas y los factores de riesgo encontrados en la población bajo estudio; en la tabla 2 se observan las características tanto histológicas como macroscópicas de los tumores, encontrando que el unilateral fue más prevalente con 55 casos (60.3%) comparado con el tumor bilateral (39.5%); con respecto a los unilaterales, el lado derecho (n=28; 30.7%) mostró mayor afección; el tamaño tumoral tuvo un rango de presentación de 1.1 a 43 cm con una media de 12.6 cm (DE  $\pm$  7.35); 45 pacientes presentaron ascitis al momento del diagnóstico (49.4%) y el rango de elevación del CA-125 fue de 10.1 a 17,204 U con una media de 1,449 U (DE  $\pm$

3,187.12). Los tumores epiteliales serosos fueron los más frecuentes (n=65; 71.4%) seguidos por el mucinoso (n=11; 12.0%), endometriode (n=9; 9.8%), células claras (n=4; 4.4%) y mixto (n=2; 2.2%); el grado de diferenciación más frecuente fue el pobremente diferenciado (n=47; 51.6%) seguido del moderadamente diferenciado (n=31; 34.0%) y el bien diferenciado (n=13; 14.2%), se encontró permeación linfovascular en sólo 16 pacientes (17.5%) y la etapa clínica más prevalente fue la etapa III (n=46; 50.4%) seguida por la etapa IV (22; 24.1%), etapa I (n=21; 22.9%) y etapa II (n=2; 2.2%).

Para la fase analítica se asociaron los niveles del CA-125 de los 91 casos y las características clínicas e histológicas del cáncer epitelial de ovario, por lo que se realizó un análisis de varianza (tabla 3) con la transformación logarítmica del CA-125; se encontró que el lado que afecta el tumor de ovario tiene una asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.01$ ) con la elevación del CA-125, para demostrar esto, se hizo una prueba de Bonferroni (tabla 4), en la que se observa que al comparar la media del log CA-125 del tumor de lado izquierdo con el tumor bilateral, se obtuvo significancia ( $p \leq 0.01$ ).

**Tabla 2** Características del tumor en pacientes con cáncer de ovario epitelial, atendidas en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM

Variable	Categoría	N°	Media/Mediana DE	%
Lado afectado	Derecho	28		30.7
	Izquierdo	27		29.6
	Ambos	36		39.5
Tamaño tumoral	Rango 1.1-43 cm		12.6/11.5 7.35	
Ascitis	No	46		50.5
	Si	45		49.4
CA-125	Rango 10.1-17,204 U		1449/401 3187.12	
Tipo histológico	Seroso invasivo	65		71.4
	Mucinoso invasivo	11		12.0
	Células claras	4		4.4
	Endometriode	9		9.8
	Mixto	2		2.2
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	13		14.2
	Moderadamente diferenciado	31		34.0
	Pobremente diferenciado	47		51.6
Permeación linfovascular	No	75		82.4
	Si	16		17.5
Etapa clínica	I	21		22.9
	II	2		2.2
	III	46		50.4
	IV	22		24.1

DE: desviación estándar.

**Tabla 3** Análisis de varianza para la relación entre log CA-125 y las características clínicas e histopatológicas en las pacientes con cáncer de ovario epitelial, atendidas en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM

Variable	Media Log CA-125	F	p
Lado afectado			
Derecho	5.49	5.87	<0.01
Izquierdo	5.12		
Ambos	6.48		
Etapa clínica			
I	3.73	22.88	<0.001
II	7.22		
III	6.35		
IV	6.45		
Histología			
Seroso	6.23	5.17	<0.001
Mucinoso	4.54		
Células claras	5.08		
Endometrioide	4.93		
Mixto	3.11		
Grado de diferenciación			
Bien diferenciado	4.28	7.49	<0.001
Moderadamente diferenciado	5.66		
Pobremente diferenciado	6.24		

La etapa clínica del cáncer epitelial de ovario también mostró asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.01$ ) con la elevación del CA-125, encontrando en la prueba de Bonferroni (tabla 4) que las etapas II, III y IV elevan más los niveles del CA-125 conforme avanza la enfermedad, obteniéndose significancia ( $p \leq 0.01$ ,  $p \leq 0.001$  y  $p \leq 0.001$ , respectivamente).

La estirpe histológica del tumor mostró asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.01$ ) con la elevación del CA-125; para determinar cuál estirpe histológica es la que tiene mayor asociación con la elevación del CA-125 se realizó la prueba de Bonferroni (tabla 4), en la cual obtuvimos que la estirpe seroso invasivo tiende a elevar más el CA-125 con respecto al mucinoso, siendo significativa ( $p \leq 0.01$ ); por otro lado, dependiendo de las medias del log CA-125 la estirpe serosa es la que más incrementa dicho valor, encontrando una elevación intermedia con el tumor de células claras y endometrioide, así como baja elevación con los tumores mucinosos.

El grado de diferenciación del tumor también mostró asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.001$ ) con la elevación del CA-125; con la prueba de Bonferroni (tabla 4) encontramos que el grado moderadamente diferenciado y el pobremente diferenciado elevan más el nivel de CA-125 con respecto al grado bien diferenciado, siendo significativa ( $p = 0.03$  y  $p \leq 0.01$ , respectivamente).

En la tabla 5 se muestra que la edad de la paciente al momento del diagnóstico no tuvo significancia estadística ( $p = 0.16$ ) con la elevación del CA-125, así como con el tamaño

tumoral ( $p = 0.13$ ) y el IMC ( $p = 0.13$ ), pero sí se encontró significancia con el número de hijos ( $p \leq 0.01$ ) y el número de embarazos ( $p \leq 0.01$ ) al momento del diagnóstico de cáncer de ovario.

En la tabla 6 se observa que la presencia de ascitis tuvo importante significancia estadística ( $p \leq 0.001$ ) con la elevación del CA-125, en cambio la permeación linfovascular no tuvo un valor significativo ( $p = 0.27$ ).

En la tabla 7 se muestra que la presencia de ascitis, lugar de afección, tipo histológico y etapa clínica, explican el 53.21% de la variabilidad del CA-125, demostrando que la afección bilateral, la presencia de ascitis, el tipo histológico seroso invasivo y la etapa clínica avanzada se asocian con mayor elevación del CA-125 ( $p \leq 0.001$ ).

## Discusión

El cáncer de ovario representa el carcinoma ginecológico más letal a nivel mundial, en Estados Unidos durante el 2009 se estimaron cerca de 14,600 muertes; sin embargo, en México el cáncer de ovario representa la segunda causa de muerte por cáncer genital femenino y ocupa el séptimo lugar en mortalidad por causa del cáncer en general, debido a su diagnóstico tardío<sup>13,14</sup>.

Actualmente, para realizar diagnóstico de cáncer de ovario son necesarios la medición del CA-125 y la utilización de un método de imagen, como es el caso del ultrasonido, de esta forma se mejora la sensibilidad y la especificidad de la prueba<sup>5,15,16</sup>.

El CA-125 como método único de detección oportuna no es útil debido a la baja sensibilidad y especificidad, por lo que hoy en día se realizan diferentes estudios clínicos que incluyen el uso multimodal del CA-125 en conjunto con ultrasonido transvaginal, monitoreo de cambios secuenciales en niveles seriados y el uso de combinaciones de nuevos marcadores tumorales. El CA-125 es generalmente aceptado más como un instrumento en la diferenciación de masas pélvicas benignas de malignas, en contraste a su uso en la detección oportuna, por otro lado, el CA-125 se ha utilizado como factor pronóstico de recurrencia y supervivencia, así como indicador de progresión de la enfermedad<sup>17</sup>.

Se ha establecido en la literatura médica internacional, la correlación de la elevación del CA-125 con características clínicas e histológicas del cáncer epitelial de ovario, en estudios publicados por Hogdall et al. y Cramer et al., siendo este último el que correlacionó los niveles pretratamiento del CA-125 en 805 mujeres con cáncer de ovario con las características clínicas e histológicas del tumor, confirmando altos niveles del CA-125 en mujeres con tumores serosos invasivos, niveles intermedios en mujeres con tumores de células claras y endometrioides, niveles más bajos en mujeres con tumores mucinosos y *borderline*, y una correlación positiva con el estadio y el grado histológico<sup>18-21</sup>.

En nuestro estudio, también encontramos asociación estadísticamente significativa con la etapa clínica, siendo más alta la elevación del CA-125 a mayor estadio clínico. Con el grado de diferenciación, la elevación del antígeno tumoral tuvo una tendencia monotónica de acuerdo a la diferenciación tumoral y con el tipo histológico, siendo la estirpe serosa invasiva la que presentó niveles más altos de CA-125; con niveles intermedios el tumor de células claras y endometrioide;

**Tabla 4** Comparación del log CA-125 y el lado afectado, estadio, tipo histológico y grado de diferenciación. Prueba de Bonferroni

Diferencia medias Valor <i>p</i>	Lado derecho	Lado izquierdo		
Lado izquierdo	-0.375 1.00			
Ambos lados	0.989 0.06	1.364 <0.01		
Diferencia medias Valor de <i>p</i>	Estadio I	Estadio II	Estadio III	
Estadio II	3.490 <0.01			
Estadio III	2.620 <0.001	-0.869 1.00		
Estadio IV	2.720 <0.001	-0.770 1.00	0.099 1.00	
Diferencia medias Valor de <i>p</i>	Seroso invasivo	Mucinoso	Células claras	Endometrioide
Mucinoso	-1.686 <0.01			
Células claras	-1.144 1.00	0.542 1.00		
Endometrioide	-1.296 0.19	0.390 1.00	-0.151 1.00	
Mixto	-3.116 0.08	-1.429 1.00	-1.971 1.00	-1.820 1.00
Diferencia medias Valor de <i>p</i>	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado		
Moderadamente diferenciado	1.383 0.03			
Pobremente diferenciado	1.962 <0.001	0.579 0.38		

y niveles más bajos los tumores mucinosos, lo que demuestra compatibilidad con lo reportado en la literatura médica internacional<sup>18-21</sup>.

En cuanto a la presencia de tumor bilateral ( $p \leq 0.01$ ) y ascitis ( $p \leq 0.001$ ), encontramos asociación estadísticamente significativa con la elevación del CA-125, lo cual también ha sido descrito por Saygili et al. y Cramer et al., sin embargo, se sabe que la ascitis en condiciones no malignas tales como la insuficiencia hepática, la tuberculosis abdominal y la insuficiencia cardíaca también están asociados con niveles altos de CA-125<sup>20,21</sup>.

Con respecto a las características sociodemográficas se encontró asociación significativa y muy interesante con el número de embarazos ( $p \leq 0.01$ ) y con el número de hijos ( $p \leq 0.01$ ), este último también descrito por Cramer et al., en el que hallaron que las mujeres que tuvieron más de 4 hijos poseían casi el doble del nivel de CA-125 que las nulíparas, el autor comenta que el CA-125 puede estar implicado en el proceso de implantación y elevarse durante el embarazo, así como que el embarazo puede producir cambios en los parámetros inmunológicos y persistir durante la vida. Este hallazgo será necesario seguirlo estudiando para determinar los mecanismos que llevan a la elevación del CA-125<sup>20</sup>.

En lo que concierne a la permeación linfovascular, tamaño tumoral e IMC, no se encontró asociación estadísticamente significativa, concordando sólo con nuestro estudio lo descrito por Saygili et al. acerca del tamaño tumoral, sin embargo, Cramer et al. refiere que tanto su análisis como el estudio *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO), encontraron que cuanto más alto era el IMC se asociaba con niveles más bajos de CA-125; los autores sugieren que los altos volúmenes de plasma asociados con la obesidad podría diluir la concentración de CA-125. Es posible que en nuestro estudio no exista la variabilidad en el IMC que logre detectar este efecto<sup>20,22</sup>.

El modelo de regresión lineal del log CA-125 (tabla 7), explica el 53.21% de la variabilidad del marcador, demostrando que la afección bilateral, la presencia de ascitis, el tipo histológico seroso invasivo y la etapa clínica del paciente, se asocian con mayor elevación del CA-125 ( $p \leq 0.001$ ).

Es necesaria una mejor comprensión de la influencia de las características tanto clínicas como histopatológicas que elevan el CA-125, para un uso óptimo de dicho marcador como una herramienta de pronóstico y aplicación en el cuidado de la población en general.

**Tabla 5** Análisis de correlación de variables cuantitativas

	Coefficiente	<i>p</i>
Edad	0.14	0.16
N° de embarazos	0.26	<0.01
N° de hijos	0.31	<0.01
Tamaño tumoral	-0.17	0.13
IMC	-0.01	0.90

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 6** Análisis diferencia de medias para ascitis y permeación vascular

Variable	Media	Error estándar	IC 95%	<i>p</i>
Ascitis				
No	4.80	1.5281	4.3500-5.2577	<0.001
Si	6.73	1.3819	6.3290-7.1498	
Permeación linfovascular				
No	5.68	0.20073	5.2809-6.0807	0.27
Si	6.20	0.42774	5.2913-7.1148	

**Tabla 7** Modelo de regresión lineal múltiple de las variables asociadas a CA-125 en pacientes con cáncer de ovario epitelial, atendidas en el Centro Oncológico Estatal del ISEMyM

R <sup>2</sup> = .5321				
Variable	Coefficiente	Error estándar	<i>p</i>	IC 95%
Lado derecho	-0.1517	0.3296	0.64	-0.807-0.504
Lado izquierdo	-0.6614	0.3224	0.04	-1.303-0.019
Ascitis	1.0297	0.2875	<0.001	0.457-1.602
Mucinoso	-0.9747	0.4017	<0.01	-1.774-0.175
Células claras	-0.0243	0.6331	0.96	-1.284-1.235
Endometriode	-0.6172	0.4197	0.14	-1.452-0.217
Mixto	-1.1311	0.9191	0.22	-2.960-0.697
Etapa II	2.3119	0.9304	<0.01	0.460-4.163
Etapa III	1.7252	0.3625	<0.001	1.003-2.446
Etapa IV	1.6821	0.4243	<0.001	0.837-2.526

## Conclusiones

1. Para el presente análisis las características que influyen marcadamente en la elevación del CA-125 son: la presencia de ascitis, la cual es consecuencia de la enfermedad y del estado avanzado de la misma; afección bilateral, estadio tumoral (etapas III y IV), el grado pobremente diferenciado y la histología serosa invasiva.
2. El número de embarazos y de hijos pueden elevar los niveles de CA-125, pero son necesarios más estudios para conocer los mecanismos inmunológicos que están implicados en esta asociación.

3. El tamaño tumoral, el IMC y la presencia de permeación linfovascular no se relacionaron con mayor elevación del CA-125.

## 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. Taylor S, Kirwan J. Ovarian cancer, current management and future directions. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2009;19:130-135.
2. Modugno F, the Ovarian Cancer and High-Risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women—implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecol Oncol* 2003;91:15-31.
3. Colombo N, Gorp T, Parma G, et al. Ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;60:159-179.
4. Hennessy B, Coleman R, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382.
5. Bharwani N, Reznik R, Rockall A. Ovarian cancer management: The role of imaging and diagnostic challenges. *European Journal of Radiology* 2011;78:41-51.
6. Guppy A, Nathan P, Rustin G. Epithelial ovarian cancer: A review of current management. *Clinical Oncology* 2005;17:399-411.
7. Erdgan N, Özcelik B, Serin IS, et al. Doppler ultrasound assessment and serum cancer antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005;91:146-141.
8. Goonewardene T, Hall M, Rustin G. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol* 2007;8:813-821.
9. Mano A, Falca A, Godinho T, et al. CA-125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:529-534.
10. Medeiros L, Dornelles D, da Rosa M, et al. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: A quantitative systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009;142:99-105.
11. Søgaard CH, Lindegaard JC, Havsteen H, et al. Chemotherapy-induced changes of CA 125 in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:410-412.
12. Gadducci A, Cosio S, Tana R, et al. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;69:12.
13. Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecol Oncol* 2011;120:152-157.
14. Vidal O, Fernandez I, Medellin M, et al. Frecuencia de tumores primarios del ovario en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. *Medicina Universitaria* 2005;7(29):215-221.
15. Nam E, Yun M, Taik Oh Y, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010;116:389-394.
16. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7-17.
17. Morales F, Santillán A. Antígeno Sérico CA 125 en Cáncer Epitelial de Ovario. *Cancerología* 2007;2(Suppl 1):s21-s24.
18. Kim HS, Kim JW, Cho JY, et al. The role of serum CA-125 levels in early-stage epithelial ovarian cancer on preoperative CT and MRI. *EJSO* 2009;35:870-876.
19. Høgdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish “MALOVA” Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol* 2007;104:508-515.
20. Cramer D, Vitonis A, Welch W, et al. Correlates of the preoperative level of CA125 at presentation of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:462-468.
21. Saygili U, Guclu S, Uslu T, et al. The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum CA125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(5):438-442.
22. Johnson C, Kessel B, Riley T, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110:383-389.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Detección de cáncer de mama en el IMSS: asociación entre uso de servicio y estadio diagnóstico

Dulce María Hernández-Hernández<sup>a,\*</sup>, Arturo Villegas-Sandoval<sup>b</sup> y Teresa Apresa-García<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Coordinación de Programa, División de Innovación, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>b</sup>Unidad de Medicina Familiar N° 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>c</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Detección; Estadio  
clínico; México.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama (CaMa) es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo; en México, el CaMa ya representa la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres de 25 y más años.

**Objetivo:** Identificar la relación entre el uso de servicio de detección de CaMa (tamizaje) y el estadio diagnóstico de cáncer, en mujeres adscritas al Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles, se analizaron mujeres diagnosticadas con CaMa de primera vez, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, entre agosto de 2012 y mayo de 2013.

**Resultados:** Se encontraron 51 pacientes (21.1%) en etapa clínica I, 53 (21.9%) en etapa IIA, 40 (16.5%) en etapa IIB, 46 (19%) en etapa IIIA, 29 (12%) en etapa IIIB, 17 (7%) en etapa IIIC y 6 (2.5%) en etapa IV. Los estadios tempranos o casos (etapas I, IIA y IIB) fueron 144 y los estadios tardíos o controles (etapas IIIA, IIIB, IIIC y IV) fueron 98. El uso de servicio de detección de CaMa por mastografía (tamiz), se asoció con el doble de probabilidades de identificar pacientes con CaMa en estadios tempranos (OR=2.05; IC 95%=0.15-0.67).

**Conclusiones:** Existe una asociación positiva entre el uso de tamiz con mastografía y el diagnóstico de CaMa en estadios tempranos (I, IIA y IIB).

### KEYWORDS

Breast cancer;  
Screening; Stage of  
cancer; Mexico.

### Breast cancer screening in IMSS: association between use of service and diagnostic stadium

#### Abstract

**Introduction:** Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed malignancy and the leading cause of cancer death in women worldwide, in Mexico, the bed and is the leading cause of cancer death among women aged 25 and over years.

\* Autor para correspondencia: Instituto Mexicano del Seguro Social. Hacienda de la Herradura N° 7, Colonia Villa Quietud, C.P. 04960, México D.F., México. Celular: (044) 5513906288. Correo electrónico: hernandezdulma@gmail.com (Dulce María Hernández-Hernández).

**Objective:** Identify the relationship between the use of BC screening service and stage of cancer diagnosis in women assigned to the Mexican Social Security Institute (IMSS, by acronyms in Spanish, *Instituto Mexicano de Seguro Social*).

**Material and methods:** Case-control, were studied women diagnosed with BC for the first time in Oncology Hospital CMN SXXI between August 2012 and May 2013.

**Results:** Found 51 (21.1%) in clinical stage I, 53 (21.9%) in stage IIA, 40 (16.5%) stage IIB, 46 (19%) stage IIIA, 29 (12%) stage IIIB, 17 (7%) in stage IIIC, and 6 (2.5%) in stage IV. Early cases or stages (stages I, IIA and IIB) were 144 and late or controls (stages IIIA, IIIB, IIIC and IV) 98 stadiums. The use of service by detecting breast mammography (screening) cancer was associated with twice the odds of identifying patients with early-stage BC (OR=2.05; 95% CI=0.15-0.67).

**Conclusions:** There is a positive association between the use of mammography screening and diagnosis to BC in early stage (I, IIA and IIB).

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

## Introducción

El cáncer de mama (CaMa) es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo, representa el 23% (1.38 millones) del total de nuevos casos de cáncer y el 14% (458,400) del total de muertes por cáncer en 2008. Se estima que alrededor de la mitad de los casos de cáncer y el 60% de las muertes se reportan en los países en vías de desarrollo<sup>1,2</sup>. En México, el CaMa ya representa la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres de 25 y más años. La tasa de mortalidad del CaMa ha superado a la del cáncer cervicouterino y se ha incrementado en los últimos años, desde una tasa ajustada por edad de 5.9 por 100,000 mujeres de 25 años y mayores en el año de 1980, hasta casi 9 a mediados del decenio de 1990 (GLOBOCAN 2008). Así, el CaMa se ha colocado como la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años, sólo detrás de la diabetes mellitus<sup>3,4</sup>. Durante el año 2010, en nuestro país se observó que uno de los principales tumores malignos en población femenina adulta (de 20 años y más) y que fue hospitalizada por este diagnóstico, ocurrió por CaMa (24.3%). En consecuencia, para el año 2011 dicho cáncer es el principal tumor maligno por el que fallece la población femenina de 20 años y más (13.8%)<sup>5</sup>.

El modelo de atención a la salud propuesto por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con un enfoque primordialmente preventivo en las Unidades de Medicina Familiar, es la estrategia de los Programas Integrados de Salud, PREVENIMSS, puesto en operación en 2002, en el que se considera la prestación de servicios que tienen como propósito general la provisión sistemática y ordenada de acciones relacionadas con la promoción de la salud, la vigilancia de la nutrición, la prevención, la detección y el control de enfermedades, la salud sexual y reproductiva, y la atención médica, ordenándolas en 5 grupos de edad: Salud del Niño (menores de 10 años), Salud del Adolescente (de 10 a 19 años), Salud de la Mujer (de 20 a 59 años), Salud del Hombre (de 20 a 59 años) y Salud de Adulto Mayor (60 y más años).

Dentro de los componentes de detección de enfermedades en los grupos que corresponden a mujeres de 20 a 59 y mujeres de 60 y más años, se encuentra la detección de CaMa, la cual se realiza de acuerdo a lo que establece la

Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, es decir, capacitación para la autoexploración mensual a mujeres a partir de los 20 años de edad, exploración clínica anual a partir de los 25 años y mastografía bianual de los 40 a 49 (al interior del IMSS se aplican aún los criterios de la normativa anterior, es decir, para la realización del estudio en este grupo de edad se efectúa si la mujer presenta factores de riesgo), y de 50 a 69 años de edad en todas las mujeres de este grupo etario<sup>6</sup>.

El uso de Servicios de Detección temprana de CaMa (tamizaje), incluye el examen clínico de mama y el estudio de la mamografía, las cuales representan las principales formas de detección de CaMa y se llevan a cabo en unidades de primer y segundo nivel de atención, respectivamente. La exploración clínica para la detección de CaMa en las Unidades de Medicina Familiar en su mayor parte es efectuada en los módulos de PREVENIMSS del Servicio de Medicina Preventiva. La mastografía se realiza en algunas Unidades de Medicina Familiar y en hospitales de segundo nivel de atención.

La detección temprana mediante el tamizaje con mamografía ha mostrado que puede disminuir las tasas de mortalidad por esta enfermedad<sup>7,8</sup>. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 reportó que el 22% de las mujeres de 40 a 69 años de edad, se había sometido a un examen clínico (incluida la mamografía) en el año 2006<sup>9</sup>. En la misma encuesta realizada 6 años más tarde, el incremento se ha mantenido observado en una cobertura de mastografía de cribado del 26% en el grupo de edad de 50 a 59 años, y por otra parte, reporta una cobertura en mujeres de 40 a 49 años del 15%. La evidencia muestra un incremento en los diferentes grupos etarios con un porcentaje ligeramente mayor en el grupo de 50 y más años, en donde puede identificarse un cambio positivo dirigido a la atención de la salud de la mujer a través de las pruebas de detección mediante mamografía.

La mamografía actualmente representa el principal método de detección a nivel comunitario y general, por lo que resulta actualmente la mejor alternativa de cribado para el CaMa<sup>10,11</sup>. La evidencia de estudios epidemiológicos han mostrado que el diagnóstico temprano incrementa el tiempo de sobrevivencia y reduce la mortalidad por dicho cáncer, además de representar la alternativa más efectiva en términos de costos para abordar este problema de salud<sup>12</sup>.

En la Ciudad de México, la mayoría de las mujeres con cáncer mamario concentradas en hospitales públicos de tercer nivel, son diagnosticadas en estadios avanzados, de tal forma que se reducen de manera importante sus posibilidades de curación y sobrevida<sup>13</sup>.

### Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. La población de estudio fueron mujeres diagnosticadas de primera vez con CaMa, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI del IMSS, entre agosto de 2012 y mayo de 2013. Se incluyeron 242 pacientes de las cuales fueron divididas en 144 casos y 98 controles. Se consideraron “casos” a los incidentes diagnosticados con CaMa en estadios tempranos I, IIA y IIB, y por otra parte, se reconocieron “controles” a los incidentes diagnosticados con CaMa en estadios avanzados, es decir, IIIA, IIIB, IIIC y IV.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante la comparación de proporciones en la cual se estableció: P<sub>1</sub> como la proporción de uso de tamizaje en el grupo de estadios tempranos con 0.35 y, P<sub>0</sub> se estableció de 0.20 como proporción de uso de tamizaje en el grupo de estadios avanzados. Se propuso una estimación de proporciones con base en una revisión de expedientes de casos de pacientes con diagnóstico de CaMa del Hospital de Oncología del IMSS. Se estableció el nivel de confianza de  $\alpha$  con valor correspondiente al 95% y un poder de B con valor de 80%. Se aplicó un cuestionario estructurado y dividido en secciones que incluyen datos socioeconómicos, antecedentes familiares, antecedentes personales y uso de servicio de detección temprana de CaMa. Se analizó la asociación entre las principales variables de estudio, es decir, la variabilidad del uso del servicio de detección temprana de CaMa y los estadios o etapas clínicas en los que se encuentran las pacientes al momento del diagnóstico de cáncer.

El análisis bivariado se realizó con variables cualitativas categóricas en tabla de 2 x 2 a través de prueba de hipótesis con *ji cuadrada* e intervalos de confianza (IC) al 95%. La medida de asociación con razón de momios e IC al 95% para considerar significancia estadística. Para el análisis multivariado se realizó regresión logística no condicionada para controlar y ajustar posibles variables confusoras, y se calcularon IC al 95%.

### Resultados

Se obtuvo una muestra de 242 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. En lo que se refiere al estadio de CaMa, 51 paciente (21.1%) se encontraron en la etapa clínica I, 53 (21.9%) en etapa IIA, 40 (16.5%) en etapa IIB, 46 (19%) en etapa IIIA, 29 (12%) en etapa IIIB, 17 (7%) en etapa IIIC y 6 (2.5%) en la etapa IV. El total de sujetos de estudio fue dividido en etapas tempranas o casos (etapas I, IIA y IIB), con un subtotal de 144 y por otro lado, etapas tardías o controles (etapas IIIA, IIIB IIIC y IV) conformando un subtotal de 98 sujetos en el estudio (tabla 1). El tipo histológico observado con mayor frecuencia, de un total de 242 en 230 registros encontrados, fue el carcinoma ductal infiltrante en 174 pacientes (75.7%), seguido de carcinoma lobulillar infiltrante en 25 mujeres (10.8%), el resto correspondió a otros tipos de cáncer en el que se encontró el 13.5% de mujeres.

Tabla 1 Estadios de cáncer de mama

Estadios	Frecuencia	%	% Acumulado
I	51	21.1	21.1
IIA	53	21.9	43
IIB	40	16.5	59.5
IIIA	46	19	78.5
IIIB	29	12	90.5
IIIC	17	7	97.5
IV	6	2.5	100
Total	242	100	
Etapas tempranas	144	59.5	59.5
Etapas tardías	98	40.5	100
Total	242	100	

En relación a características sociodemográficas se obtuvieron los siguientes datos: la media de edad fue de 54.4 años  $\pm$  8.4 años. El promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de 28.4  $\pm$  4.9. La escolaridad en años cursados fue de 10.5, la media  $\pm$  4.2. Respecto a la ocupación, 111 (46%) se dedican al hogar, 99 (41%) refirieron ser empleadas y 32 (13.2%) se encontraban jubiladas o pensionadas (tabla 2). En relación a los antecedentes heredofamiliares, 102 mujeres (41.7%) refirieron tener algún familiar que padece cáncer de algún tipo. Respecto a contar con un familiar con CaMa específicamente, 72 (30%) reportaron esta condición y 33 (13.6%) refirieron tener un familiar directo con CaMa.

El uso de servicio de detección de CaMa por mastografía (tamiz) fue referido por 59 mujeres, es decir, el 24.4%. El uso de servicio de detección de CaMa por examen clínico se reportó en 113 pacientes (46%) y en lo correspondiente a la orientación recibida para realizar la autoexploración de mama, 99 (41%) mujeres refirieron haber recibido dicha explicación (tabla 3). La instancia de salud que realizó el estudio de mastografía por tamiz fue el IMSS con 50.8%, el Sector Privado 39.0% y otros 10.2% (tabla 4). Las mujeres que usaron el servicio de mastografía de tamiz se identificaron en los siguientes estadios clínicos de cáncer: 23 pacientes (39%) se encontraron en etapa I, 14 (23.7%) en etapa IIA, 10 (17%) en etapa IIB, 6 (10.2%) en etapa IIIA, 4 (6.7%) en etapa IIIB, uno (1.7%) en etapa IIIC y finalmente, uno (1.7%) en etapa IV (tabla 5).

### Discusión

Durante los últimos 10 años, se han publicado estudios sobre la importancia del uso de la mastografía como método de detección oportuna de CaMa y como principal herramienta de tamizaje para disminuir la morbimortalidad por este padecimiento en las mujeres en todo el mundo<sup>14-20</sup>, asimismo, se han reportado escritos que cuestionan la disminución de la mortalidad de CaMa debida al uso de la mastografía como tamizaje en la población femenina<sup>21</sup>, específicamente un meta-análisis de Gøtzsche en el 2008<sup>22</sup>.

**Tabla 2** Datos sociodemográficos

Variable	n=242 n/%	Casos n=144 n/%	Controles n=98 n/%	p	OR	IC
<b>IMC</b>						
Normal	62/25.6	43/29.9	19/19.4	-	1	-
Sobrepeso u obesidad	180/74.4	101/70.1	79/80.6	0.066	1.77	0.95-3.27
<b>Edad</b>						
Menor de 50	79/32.6	41/28.5	38/38.8	-	1	-
50-59	90/37.2	56/38.9	34/34.7	0.175	0.65	0.35-1.20
60-70	73/30.2	47/32.6	26/25.5	0.119	0.59	0.31-1.14
<b>Escolaridad</b>						
Secundaria o menos	109/45	60/41.7	49/50	-	1	-
Más de secundaria	133/55	84/58.3	49/50	0.200	0.71	0.42-1.96
<b>Ocupación</b>						
Hogar	111/46	66/45.8	45/45.9	-	1	-
Empleada	99/41	57/39.6	42/42.8	0.782	1.08	0.62-1.87

IMC: índice de masa corporal; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 3** Uso de servicio de detección de cáncer de mama

Variable	n=242 n/%	Casos n=144 n/%	Controles n=98 n/%	p	OR	IC
Examen clínico de mama (si)	113/46.7	72/50	41/41.8	0.211	1.39	0.82-2.33
Orientación autoexploración (si)	99/40.9	61/42.3	38/38.7	0.578	1.16	0.68-1.95
Mastografía de tamiz (si)	59/24.4	47/32.6	12/12.2	0.0003	3.47	1.72-6.97

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza.

En México como en otras partes del mundo, prevalecen los estudios que apoyan el uso del tamizaje con mastografía y establecen argumentos suficientes para el uso del mismo, por lo que las recomendaciones se orientan al uso del cribado<sup>23,24</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mastografía puede reducir la mortalidad en mujeres mayores de 50 años entre un 20% y 30% en países que cuentan con una cobertura de tamizaje mayor del 70%<sup>25</sup>. En el presente estudio se encontró que el uso del servicio de detección de CaMa por mastografía (tamiz) fue realizado en 59 mujeres de 242, es decir, en un 24.4% de manera global y al agruparlas por edad de 40 a 49 años y de 50 a 69 años, los porcentajes son de 17.7% y 27.6% respectivamente, en este último se aprecia una mayor diferencia con respecto a lo reportado por la propia institución en el grupo de 50 a 69 años, ya que de acuerdo con la ENCOPREVENIMSS 2010 la cobertura de tamizaje a nivel nacional encontrada fue de 38.0%, de igual forma, los resultados de la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, señalan una cobertura de mastografía de tamizaje del 26% en este último grupo de edad, lo que coincide con los resultados observados y, por otra parte, reporta una cobertura en mujeres de 40 a 49 años del 15%. Así que al atender las recomendaciones de la OMS en cuanto a cobertura se refiere, se continúa

encontrando el cribado por debajo de lo señalado para lograr incidir en la reducción de la mortalidad por CaMa en los porcentajes que señala el organismo internacional.

Con respecto al uso de servicio de detección de CaMa por examen clínico, en este estudio se encontró que 113 pacientes (46%) global, todas mayores de 40 años, se sometieron a este procedimiento, en tanto que la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 reportó que el 36.3% de las mujeres de 20 años o más, acudió a exploración clínica de mama y, por otro lado, la ENCOPREVENIMSS 2010 reportó un 57.0% de cobertura de detección en el grupo etario de 25 a 69 años. La diferencia en los porcentajes encontrados en el primer apartado puede deberse a que el programa de detección está dirigido a mujeres mayores de 25 años de edad y en la Encuesta Nacional incluyen mujeres a partir de los 20 años, siendo en ese grupo de edad menos frecuente la realización de dicha prueba de detección, mientras que el grupo de mujeres del presente estudio son mayores de 40 años y se incrementan las probabilidades de someterse a la exploración clínica de mamas en su unidad de salud. La diferencia con respecto a la encuesta del PREVENIMSS es posible que ocurra debido a que en ésta se reportan datos de mujeres de 25 hasta 69 años de edad, tal como lo establece el programa institucional de detección de CaMa, y en el presente estudio se consideraron mujeres de 40 hasta los 69 años.

**Tabla 4** Uso de mastografía de tamiz

Tamiz	n=59 n/%	Casos n=47 n/%	Controles n=12 n/%	p	OR	IC
<b>Lugar de mastografía de tamiz:</b>						
IMSS	30/50.8	26/55.3	4/33.3	-	1	-
Privado	23/39.0	17/36.2	6/50.0	0.239	2.29	0.56-9.35
Otros	6/10.2	4/8.5	2/16.7	0.230	3.25	0.44-23.9
<b>Mastografía de tamiz 40-49 años</b>						
(si)	14/17.7	11/26.8	3/7.9	0.027	4.27	1.09-16.7
(no)	65/82.3	30/73.2	35/92.1			
<b>Mastografía de tamiz 50-69 años</b>						
(si)	45/27.6	36/35.0	9/15.0	0.006	3.04	1.34-6.88
(no)	118/72.4	67/65.0	51/85.0			

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza.

El porcentaje de etapas tempranas, I, IIA y IIB, encontrado en el presente estudio (59.5%) predomina sobre las etapas tardías IIIA, IIIB, IIIC y IV, (40.5%). El Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI a pesar de ser un hospital de alta especialidad al cual son referidas las pacientes que requieren tratamiento de mayor complejidad y que no puede ser otorgado en un Hospital General de Zona, se esperaría que predominaran las mujeres que padecen cáncer en etapas avanzadas de este proceso oncológico. Los hallazgos del presente estudio con respecto a los porcentajes de estadios avanzados de cáncer (40.5%) difieren ligeramente con lo observado por Rodríguez et al., ya que los resultados que encontró en una campaña de detección de CaMa en la Ciudad de México en el año 2007 fueron únicamente 33.2% de casos de cáncer en etapas avanzadas (III y IV)<sup>26</sup>.

De los exámenes de cribado referidos en el estudio solamente el 50.8% fueron realizados dentro de la misma institución, lo que evidencia una baja cobertura al interior del propio instituto. Las mujeres que reportaron haber utilizado mamografía de tamiz en los servicios de salud privados fueron el 39%. Lo anterior puede sugerir que las pacientes se encuentran motivadas por una pronta respuesta de la atención y entrega de resultados de los exámenes practicados, en contraste con la situación que encuentran en los procesos de detección en el IMSS, en donde en promedio tardan 40 días para realizar el examen radiológico y 20 días en obtenerse los resultados.

El porcentaje de mujeres que cuentan con familiares directos con CaMa encontrado en el presente estudio en etapas tempranas fue de 18.7% y en etapas tardías 6.1%, observando diferencia con significancia estadística ( $p < 0.005$ ) y, al realizar el análisis ajustado se encuentra asociación de familiares directos con cáncer y el uso de mastografía de tamiz, coincidiendo estos hallazgos con lo reportado en otros estudios que señalan la existencia de una mayor utilización de la mastografía en mujeres que refieren tener familiares directos con CaMa en comparación con las que no

tienen esta condición<sup>27,28</sup>. Esto podría explicarse por la cercanía de las mujeres con dicho caso y estar alertando o motivando la búsqueda de servicios de salud de diagnóstico temprano, para evitar las complicaciones de la enfermedad en etapas avanzadas.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el uso de servicio de detección a través de mastografía de tamiz entre mujeres diagnosticadas en etapas tempranas y mujeres diagnosticadas en etapas tardías; el porcentaje de estadios tempranos 32.6%, representó al mayor número de mujeres expuestas a tamizaje y estadios tardíos 12.2% ( $p < 0.0003$ ), por lo que puede sugerirse que realizar el examen de mastografía de cribado incrementa las probabilidades de diagnosticar etapas tempranas de CaMa, mientras que no utilizar el tamizaje se asocia con la presencia de un diagnóstico clínico de cáncer en etapas avanzadas, tales hallazgos coinciden con lo documentado en otro estudio en el que refieren que la nula detección por tamizaje se asocia con una mayor probabilidad de detectar CaMa en etapas avanzadas, en comparación con las mujeres que sí se realizan mastografía de cribado (OR=2.17; IC 95%=1.84-2.56;  $p < 0.001$ )<sup>29</sup>. De la misma manera en otros escritos, encontraron que las mujeres que se integran a los programas de detección mediante mastografía tienen mayores probabilidades de presentar un diagnóstico de cáncer en estadios iniciales, en comparación con las mujeres que no se incorporan a las detecciones rutinarias de mastografía<sup>30-32</sup>.

Los resultados obtenidos confirman la importancia que cobra la asistencia por parte de las mujeres a la unidad de salud de primer nivel de atención (Unidad de Medicina Familiar), ya que en dicha instancia se promueve el uso del servicio de tamizaje con mastografía y se favorece la detección de cáncer en etapas iniciales. Adicionalmente, se fortalece el cumplimiento del objetivo del programa de atención integral de CaMa establecido por el propio IMSS referente a la detección oportuna de cáncer en estadios tempranos.

**Tabla 5** Uso de mastografía de tamiz por estadio de cáncer de mama

Estadio	n=242 n/%	Mastografía tamiz		p	OR	IC
		(si) n=59 n/%	(no) n=183 n/%			
I	51/21.1	23/39.0	28/15.3	-	1	-
IIA	53/22.0	14/23.7	39/21.3	0.046	2.28	1.00-5.21
IIB	40/16.5	10/17.0	30/16.4	0.047	2.46	0.99-6.08
IIIA	46/19.0	6/10.2	40/21.9	0.000	5.47	1.97-15.18
IIIB	29/11.9	4/6.7	25/13.7	0.004	5.13	1-56-16.9
IIIC	17/7.0	1/1.7	16/8.7	0.003	13.14	1.61-106
IV	6/2.5	1/1.7	5/2.7	0.004	12.32	1.51-100

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza.

## Conclusiones

Los resultados muestran que existe una asociación positiva entre el uso de tamiz con mastografía y el diagnóstico de CaMa en etapas tempranas (I, IIA y IIB). Una mujer tiene mayores probabilidades de ser diagnosticada con cáncer en etapas iniciales cuando cuenta con una familiar directa con CaMa y tiene mastografía de tamiz.

## 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

- Jemal A, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Althuis M, Dozier J, Anderson W, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):405-412.
- Knaut F, Nigenda G, Lozano R, et al. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Rep Health Matt* 2008;16(32):113-123.
- Rodríguez S, Capurso M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obst Mex* 2006;74:585-593.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. México: INEGI; 2011.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Detección y Atención Integral del Cáncer de Mama: Guía técnica 2004. México: IMSS; 2004.
- Fletcher S, Elmore J. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(17):1672-1680.
- Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353.
- López L, Suárez L, Torres L. Detección del cáncer de mama en México: síntesis de los resultados de la Encuesta Nacional de Salud Reproductiva. *Salud Pública Mex* 2009;51:s345-s349.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, et al. Screening for Breast Cancer. *JAMA* 2005;293(10):1245-1256.
- Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk E. Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *British Journal of Cancer* 2011;104:1214-1220.
- Knaut FM, Arreola H, Velázquez E, et al. El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl 2):S286-S295.
- Flores L, Salazar E, Duarte R. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Mex* 2008;50:119-125.
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151(10):716-26, W-236.
- Berg WA. Benefits of screening mammography. *JAMA* 2010;303(2):169-169.
- Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170-178.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-747.
- Freedman AD, Petitti DB, Robins J. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:43-55.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367(21):1998-2005.
- Mukhtar TK, Yeates DR, Goldacre MJ. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J R Soc Med* 2013;106(6):234-242.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Cribaje (screening) con mamografía para el cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Consultado el 07 de agosto de 2013. [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011).
- Martínez OG, Uribe P, Hernández M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl 2):S350-S360.

25. Consultado el 15 de agosto de 2013. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index3.html>.
26. Rodríguez SA, Guisa F, Labastida S, et al. Resultados del primer programa de detección oportuna de cáncer de mama en México mediante pesquisa con mastografía. *GAMO* 2009;8(3).
27. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. Family breast cancer history and mammography: Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(10):916-923.
28. Cook NR, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Mammographic screening and risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009;170(11):1422-1432.
29. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, et al. Reason for late-stage breast cancer: absence of screening or detection, or breakdown in follow-up? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(20):1518-1527.
30. Taplin SH, Ichikawa L, Buist DS, et al. Evaluating organized breast cancer screening implementation: the prevention of late-stage disease? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):225-234.
31. Carter TI, Reilly JJ. Missed opportunities: clinical antecedents in the diagnosis of advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2782-2785.
32. Onitilo AA, Engel JM, Liang H, et al. Mammography Utilization: Patient Characteristics and Breast Cancer Stage at Diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;16:1-7.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Cáncer ginecológico: evolución de su frecuencia relativa en una institución de alta especialidad

Alfonso Torres-Lobatón<sup>a,\*</sup>, Carolina Amoretti<sup>a</sup> y Fred Morgan-Ortiz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

<sup>b</sup> Maestría en Ciencias, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México

### PALABRAS CLAVE

Cáncer ginecológico;  
Frecuencia relativa;  
Evolución; México.

### Resumen

**Introducción:** La frecuencia relativa de los cánceres del tracto genital femenino en nuestro país, ha sido encabezada por el cáncer cervicouterino (CaCu). Factores de diversa índole pueden estar influyendo en una modificación de esta frecuencia a favor de los cánceres de ovario y endometrio.

**Objetivo:** Mostrar la frecuencia relativa actual de los cánceres ginecológicos en un hospital de alta concentración, compararla con la de 2 estudios del siglo anterior y exponer algunos aspectos relevantes relacionados con la terapéutica de dichas neoplasias.

**Material y métodos:** Revisión de los años 2010 y 2011 de la casuística de los cánceres ginecológicos del Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", comparándola con la de los años 1964 y 1983-1984, respectivamente. Para la casuística actual, se analizó la terapéutica empleada y sus resultados globales.

**Resultados:** Se diagnosticaron 1,095 cánceres invasores, de los cuales 632 (57.8%) correspondieron a CaCu; 213 (19.4%) a cáncer de ovario; y 197 (17.9%) a cáncer del cuerpo uterino. Las cifras contrastan con las observadas en 2 periodos previos, años 1964 y 1983-1984: CaCu 89% y 86.9% respectivamente ( $p=0.000001$ ); cáncer de ovario 6.3% y 6.2% y cuerpo uterino 2.9% y 4.5%, respectivamente ( $p=0.000001$ ). Doscientos sesenta y cuatro de 896 de los casos con CaCu (29.4%), correspondieron a CaCu *in situ*. El 58.9% de los cánceres invasores se diagnosticaron en etapas avanzadas. Evolucionaron de 6 a 36 meses sin evidencia de enfermedad, el 57.5% de CaCu, el 45.8% de los cánceres de ovario y el 70.1% de los del cuerpo uterino.

**Conclusiones:** En esta serie se demostró un incremento real en la frecuencia de los cánceres de ovario y del cuerpo uterino. Aún predominan las etapas avanzadas de los cánceres ginecológicos.

\* Autor para correspondencia: Teléfono: (04455) 2922 7086. Correo electrónico: drtorreslobaton@prodigy.net.mx (Alfonso Torres-Lobatón).

**KEYWORDS**

Gynecologic cancer;  
Relative incidence;  
Evolution; Mexico.

**Gynecological cancer: evolution of its relative frequency in a highly specialized institution****Abstract**

*Introduction:* Gynecologic malignancies are a major public health problem in Mexico. Several conditions could be affecting the relative incidence of these tumors, mainly endometrial and ovarian neoplasms.

*Objective:* To show relative incidence of gynecologic malignancies at a single institution and compare results with those obtained from 2 reports of last century.

*Material and methods:* Retrospective review of the files of gynecologic cancer at the *Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"* in Mexico City from 2010 to 2011, comparing the incidence with that observed in 1964 and 1983-1984. The actual study included therapeutic aspects and global survival without cancer.

*Results:* We attended 1,095 neoplasm's which 632 (57.8%) were cervical cancer; 213 (19.4%) ovarian neoplasms and 197 (17.9%) uterine corpus cancer. These rates differ from those observed in 1964 and 1983-1984: Cervical cancer 89% and 86.9% respectively ( $p=0.000001$ ); ovarian cancer 6.3% and 6.2% and uterine corpus cancer 2.9% and 4.5% respectively ( $p=0.000001$ ). Two hundred and sixty four of 896 cases of cervical cancer (29.4%) were *in situ* neoplasm. The 58.9% of invasive gynecologic neoplasm were advanced diseases. At a follow up from 6 to 36 months were free of disease, 57.5% of patients with cervical cancer, 45.8% of ovarian cancer and 70.1% of uterine corpus cancer.

*Conclusions:* In this series we observed a true increase in the incidence of ovarian and uterine corpus neoplasms. At this time advanced diseases are predominant.

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

**Introducción**

Las neoplasias del tracto genital femenino constituyen un importante problema de salud a nivel mundial. El cáncer cervicouterino (CaCu) por ejemplo, el segundo en frecuencia entre los cánceres de la mujer y el más común en países en vías de desarrollo, ocasiona en estas regiones, el mayor número de muertes por neoplasias del tracto genital; mientras que el cáncer de ovario cuya incidencia es mayor en países altamente industrializados, es responsable en esas áreas del mayor número de fallecimientos por neoplasias ginecológicas<sup>1-5</sup>.

En México, publicaciones como las generadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)<sup>6</sup>, mostraron para el periodo 2000-2004, que el cáncer de la mujer ocupó con 12,444 casos, el 69.6% de la totalidad de neoplasias registradas en ese lapso de tiempo. Los cánceres del tracto genital con 4,148 casos (21.5%), se ubicaron en el primer sitio entre las neoplasias del sexo femenino. Al CaCu le correspondió el 64.1% de dichos cánceres, al de ovario el 20.4% y del cuerpo del útero el 11.5%<sup>6</sup>.

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de la Secretaría de Salud México, en el año 2006 se contabilizaron a nivel nacional 12,690 cánceres del tracto genital, ocupando el CaCu el 61.7%, el de ovario el 17.9%, y el cuerpo del útero el 16.0%<sup>4</sup>.

Los datos referidos contrastan con las estimaciones publicadas por la *American Cancer Society* para el año 2012, en las que se consideraron un total de 88,750 casos nuevos de cáncer ginecológico, de los que casi el 80% correspondían a

cáncer del cuerpo uterino y al del ovario, al CaCu le correspondió únicamente el 13.7% de esas neoplasias<sup>3</sup>.

En la presente publicación se muestra la frecuencia relativa de los cánceres del tracto genital femenino para el periodo 2010-2011, del Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se comparan algunos datos con los publicados en 2 periodos previos, se analiza brevemente la problemática que conlleva su terapéutica en una población carente de seguridad social; se analizan los resultados preliminares del tratamiento y se obtienen las conclusiones al respecto.

**Material y métodos**

Se revisaron los expedientes de 1,362 pacientes que acudieron al Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", durante los años 2010 a 2011, en quienes se documentó histopatológicamente el diagnóstico de cáncer ginecológico en sus distintas localizaciones: cérvix, ovario, cuerpo uterino, vulva, vagina y placenta (neoplasias del trofoblasto).

Se llevó a cabo el análisis de la frecuencia relativa de cada una de estas neoplasias, obteniéndose para cada una de ellas, información relacionada con la edad, la clasificación clínica y los resultados globales de la terapéutica establecida. La clasificación clínica utilizada fue de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en su versión del año 2009<sup>1</sup>.

Los resultados obtenidos en cuanto a la frecuencia relativa de las neoplasias y la clasificación clínica para el CaCu,

fueron contrastados con los reportados en publicaciones previas para el año de 1964<sup>7</sup> y 1983-1984<sup>8</sup>. Estos fueron sometidos a análisis estadístico utilizando el sistema Epi-Info™ versión 6.04.

La terapéutica empleada varió en función de cada una de las neoplasias:

- **CaCu:** para las pacientes con carcinoma *in situ* que deseaban conservar la fertilidad se utilizó electrocirugía y para el resto, histerectomía extrafascial con rodete vaginal. Este último procedimiento se empleó para el manejo del carcinoma microinvasor. Para las etapas Ib1 y IIa1, se empleó indistintamente cirugía radical (histerectomía radical clásica o modificada) o bien, ciclo pélvico de radioterapia consistente en teleterapia con acelerador lineal o cobalto 60 (50Gy), más aplicación de material radioactivo intracavitario, baja o alta tasa de dosis (30Gy). Pacientes tratadas con cirugía con factores pronósticos adversos, recibieron consolidación con ciclo pélvico de radioterapia más quimioterapia concomitante<sup>1,2</sup>.

Las etapas avanzadas (Ib2 en adelante) se trataron con quimioterapia más radioterapia concomitantes. La quimioterapia empleada consistió en carboplatino o cisplatino a dosis de 40-50 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Con persistencia o recurrencia tumoral, las pacientes fueron consideradas para cirugías de rescate<sup>1,2</sup>.

- **Cáncer de ovario:** las pacientes con neoplasias epiteliales consideradas elegibles para cirugías primarias, se abordaron quirúrgicamente mediante histerectomía total más salpingooforectomía bilateral, estudio citológico de lavado peritoneal, omentectomía y linfadenectomías pélvica y paraaórtica selectivas. En los casos avanzados se realizó además, cirugía de citorreducción primaria más quimioterapia de consolidación con 6 ciclos de platino más paclitaxel. Las pacientes no elegibles para cirugías primarias, recibieron quimioterapia de inducción con 3-4 ciclos a base de platino más paclitaxel, y con respuestas favorables se llevaron a cirugías de intervalo, más quimioterapia de consolidación<sup>9</sup>.

- **Neoplasias germinales y del estroma:** las primeras fueron manejadas quirúrgicamente con cirugías conservadoras más quimioterapia de consolidación y, las segundas, con los mismos criterios para el cáncer epitelial más quimioterapia para tumores germinales (esquema denominado BEP, por bleomicina, etopósido y cisplatino)<sup>9</sup>.
- **Cáncer del cuerpo uterino:** se trató electivamente con cirugía consistente en histerectomía total más salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica y paraaórtica selectivas. Con invasión cervical, histerectomía radical clásica. Con factores pronósticos adversos, las pacientes recibieron ciclo pélvico de radioterapia o selectivamente aplicación de material radioactivo intravaginal. Las etapas avanzadas recibieron además quimioterapia<sup>10</sup>.
- **Cáncer de vulva:** el tratamiento de elección fue la cirugía consistente en vulvectomía total con linfadenectomía inguinal bilateral. Con factores pronósticos adversos, las pacientes recibieron radioterapia al lecho quirúrgico. Lesiones avanzadas, no candidatas a cirugía recibieron radioterapia radical como tratamiento de base y de acuerdo a la respuesta, fueron o no consideradas para cirugía ulterior.
- **Cáncer de vagina:** se trató electivamente con ciclo pélvico de radioterapia con o sin quimioterapia concomitante.
- **Neoplasias del trofoblasto:** estas pacientes recibieron quimioterapia como tratamiento de elección con esquemas convencionales, que variaron de acuerdo al grado de avance de la enfermedad<sup>11</sup>.

## Resultados

Durante el lapso analizado se atendieron 1,362 pacientes, de las cuales 267 correspondieron a carcinomas *in situ*, 264 del cérvix, 2 de vulva y uno de vagina. La frecuencia relativa y los rangos de edad para los cánceres invasores se muestran en la tabla 1.

En cuanto a la edad, las pacientes con carcinomas *in situ* del cérvix tuvieron 43 años como edad promedio y las pacientes con cáncer invasor, 52 años. Si bien, la edad promedio de las enfermas con cáncer de ovario fue 48 años, las del

**Tabla 1** Cáncer ginecológico. Frecuencia relativa y rangos de edad

Neoplasia	N° de pacientes	Porcentaje (%)	Rangos de edad en años		
			Menor	Mayor	Promedio
Cáncer del cérvix*	632	57.8	20	90	52
Cáncer de ovario	213	19.4	14	91	48
Cáncer del cuerpo uterino	197	17.9	23	81	54
Cáncer de vulva	22	2.0	46	101	73
Cáncer de vagina	16	1.4	24	84	63
Neoplasia del trofoblasto	15	1.3	20	49	29
Total	1,095	99.8			

\* No se incluyen carcinomas *in situ*: 264/896 de cérvix, (29.4%); 2/24 de vulva (8.3%) y 1/17 de vagina (5.8%).

subgrupo de neoplasias germinales de ovario tuvieron una edad promedio de 20 años. La edad promedio de cada una de las neoplasias ginecológicas con sus respectivos rangos se expone en la tabla 1.

La frecuencia relativa de los cánceres ginecológicos en 3 diferentes épocas (1964, 1983-1984 y 2010-2011), se muestra en la tabla 2. Se destaca el descenso que ha tenido la frecuencia del CaCu entre los cánceres invasores, la que llegó a representar el 89.4% de las neoplasias en el año 1964 y descendió a 57.8% para los años 2010-2011 ( $p=0.000001$ ). Asimismo, se hace notar el ascenso que ha tenido en su frecuencia para el periodo 2010-2011, el cáncer de ovario y el cáncer del cuerpo uterino ( $p=0.000001$ ).

Como se presenta en la tabla 3, el 58.9% de las pacientes de la serie global cursaba con neoplasias avanzadas. La cifra incluye el 64.5% de los cánceres invasores del cérvix, el 59.8% de cáncer de ovario y el 81.2% de cáncer de vulva.

### CaCu

Se atendieron 896 pacientes, de las cuales 632 mostraron lesiones invasoras (70.5%) y 264 (29.4%) carcinomas *in situ*.

La edad promedio de las pacientes con *carcinomas in situ* fue de 43 años, para las de cáncer invasor fue de 52 años.

Seiscientos ochenta pacientes (86.9%) mostraron carcinomas epidermoides, 98 (12.5%) adenocarcinomas y 4 (0.5%) carcinomas neuroendocrinos.

La frecuencia relativa de los estadios clínicos durante los periodos analizados se muestra en la tabla 4. Se destaca el incremento que han tenido las lesiones invasoras tempranas (estadios I,  $p=0.000001$ ) y el descenso de las etapas III ( $p=0.0002$ ).

### Cáncer de ovario

Se registraron 213 casos, de los cuales 195 fueron lesiones primarias y 18 metastásicas. La frecuencia relativa de las 195 variantes histopatológicas primarias se muestra en la tabla 5. Ciento cincuenta y dos casos (78.0%) fueron neoplasias epiteliales; 30 (15.4%) germinales y 13 (6.6%) del estroma.

Cuarenta y tres pacientes de las 195 (28.2%) lesiones primarias quedaron fuera de clasificación, por haber recibido tratamiento inicial fuera del Servicio y no disponer de elementos para su correcta clasificación. De las 152

**Tabla 2** Cáncer ginecológico. Frecuencia relativa en diferentes épocas

Neoplasia	(I) 1964 <sup>7</sup>		(II) 1983-1984 <sup>8</sup>		(III) 2010-2011		Significancia
	N°	%	N°	%	N°	%	
Cáncer de cérvix	380	89.4	727	86.8	632	57.8	I y II vs. III $p=0.000001$
Cáncer de ovario	27	6.3	52	6.2	213	19.7	I y II vs. III $p=0.000001$
Cáncer del cuerpo uterino	12	2.9	38	4.5	197	17.9	I y II vs. III $p=0.000001$
Cáncer de vulva	6	1.4	16	1.9	22	2.0	I vs. II vs. III $p=0.7209$
Cáncer de vagina			4	0.4	16	1.4	$p=0.0064$
Total	425	100	837	99.8	1080	99.8	

**Tabla 3** Cáncer ginecológico. Relación estadio clínico y número de pacientes

Estadio clínico	Localización													
	Cérvix		Ovario		Cuerpo del útero		Vulva		Vagina		Neoplasia del trofoblasto		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
I	219	35.5	59	38.8	121	64.0	2	12.5	2	15.3	8	61.5	411	41.1
II	190	31.0	2	1.3	19	10.0	1	6.2	4	30.7	0	0	216	21.6
III	144	23.3	78	51.3	35	18.5	8	50.0	4	30.7	4	30.7	273	27.3
IV	63	10.2	13	8.5	14	7.4	5	31.2	3	23.1	1	7.7	99	9.9
Total	616	100	152	99.9	189	99.9	16	99.9	13	99.8	13	99.9	999	99.9

**Tabla 4** Cáncer del cérvix. Estudio comparativo de su frecuencia por estadios en 3 periodos diferentes

Estadio clínico	(a) 1964 <sup>7</sup>		(b) 1983-1984 <sup>8</sup>		(c) 2010-2011		Significancia
	N°	%	N°	%	N°	%	
I	35	9.3	104	15.8	219	35.5	(a) vs. (b) vs. (c) $p=0.000001$
II	76	20.2	270	41.1	190	31.0	(a) vs. (b) $p=0.000001$ (b) vs. (c) $p=0.0001$
III	167	44.4	214	32.6	144	23.3	(a) vs. (b) $p=0.0001$ (b) vs. (c) $p=0.0002$
IV	98	26.0	68	10.3	63	10.2	(a) vs. (b) $p=0.000001$ (b) vs. (c) $p=0.9352$
Total	376	99.9	656	99.8	616	99.9	

**Tabla 5** Neoplasias del ovario (se excluyeron 18 pacientes con cánceres metastásicos)

Histopatología	N° de casos	Porcentaje (%)
Epiteliales	152	78.0
Germinales	30	15.4
Del estroma	13	6.6
Total	195	100

clasificables, el 68.4% de las neoplasias epiteliales se clasificó en estadios III y IV, y el 68.4% de las germinales, en estadio I (tabla 6).

### Cáncer del cuerpo uterino

Se registraron 197 pacientes, de las cuales 174 (88.8%) correspondieron a carcinomas y 23 (11.6%) a sarcomas. Dentro de los carcinomas, el endometriode con 140 casos (80.4%) fue el más frecuente. El resto estuvo constituido por carcinomas de células claras 13 casos (7.4%); el seroso papilar 10 (5.7%); el adenoescamoso 6 (3.4%) y el carcinosarcoma 5 (2.8%) casos.

Dentro del grupo de los sarcomas, el leiomiomasarcoma con 10 casos (43.4%) fue el más frecuente. Le siguieron los sarcomas del estroma endometrial con 8 (34.7%), los adeno-sarcomas con 3 (13.0%) y otros con 2 (8.6%).

Los rangos de edad de las pacientes con cáncer del cuerpo uterino oscilaron entre los 23 y 81 años, con un promedio de 54 años (tabla 1).

En cuanto a la clasificación clínica, el 64.0% de los casos (121 pacientes) correspondió a estadios I. Cuarenta y nueve pacientes quedaron clasificadas en estadios III y IV (tabla 3).

### Cánceres de vulva y vagina

Representaron el 2.0% y el 1.4% de la serie global, respectivamente. La edad promedio de 22 pacientes con cáncer de vulva invasor fue 73 años, y de 63 años para 16 pacientes

con cáncer invasor de vagina (tabla 1). La frecuencia de ambas lesiones ha sido similar en el curso de los años y como en la mayoría de los casos presentados, se destaca el predominio de lesiones avanzadas (tablas 2 y 3). Dos (8.3%) de 24 pacientes con cáncer de vulva cursaron con carcinomas *in situ*, al igual que una de 17 (5.8%) con cáncer de vagina (tabla 1).

Respecto a la histopatología, 22 (91.6%) pacientes con cáncer de vulva eran portadoras de carcinomas epidermoides, y 2 (8.3%) de adenocarcinomas. En la vagina se reportaron 13 (81.2%) carcinomas epidermoides, un (6.2%) adenocarcinoma, un (6.2%) melanoma y un (6.2%) sarcoma fusocelular.

### Neoplasia trofoblástica gestacional

Este diagnóstico se estableció en 13 pacientes; 6 (46.6%) como enfermedad localmente invasiva y 7 (53.8%) con coriocarcinoma. La edad promedio del grupo fue 29 años con rangos de 20-49 años (tabla 1); las etapas clínicas correspondieron a estadio I, 8 (61.5%) pacientes; estadio III, 4 (30.7%) y estadio IV, una (7.7%).

### Resultados globales del tratamiento

Únicamente 762 (70.8%) pacientes de las 1,075 diagnosticadas con cánceres invasores primarios terminaron su tratamiento, 177 (23.2%) de este grupo abandonaron su seguimiento sin evidencia de enfermedad durante los primeros meses consecutivos a la terminación de éste y no fueron consideradas para los resultados finales. Trescientas treinta y seis de las 585 (54.4%) restantes se mantenían vivas y sin evidencia de enfermedad entre 6 y 36 meses posteriores a la culminación de la terapéutica establecida.

Cuatro de las 264 (1.5%) pacientes con carcinoma *in situ* del cérvix, tratadas en forma conservadora, desarrollaron recurrencia tumoral local con el mismo diagnóstico y fueron resueltas finalmente con histerectomías. Se mantenían libres de enfermedad hasta el momento de la publicación.

Los resultados globales de la terapéutica establecida por entidad patológica se evidencian en la tabla 7. El seguimiento sin evidencia de enfermedad por lapsos que variaron entre los 6 y 36 meses incluye, el 57.5% de las pacientes

**Tabla 6** Neoplasias del ovario. Relación del estadio clínico con los tipos histopatológicos (se excluyeron 43 [28.2%] de 195 casos no clasificables)

Estadio clínico	Epiteliales		Germinales		Del estroma		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
I	37	29.8	13	68.4	7	77.7	59	38.8
II	2	1.6	0	-	0	-	2	1.3
III	72	58.0	6	31.5	2	22.2	78	51.3
IV	13	10.4	0	-	0	-	13	8.5
Total	124	99.8	19	99.9	9	99.9	152	99.9

**Tabla 7** Resultados del tratamiento

Cáncer	Pacientes que completaron su tratamiento		Evolución sin evidencia de enfermedad*	
	N°	%	N°	%
Cérvix	461/632	72.9	190/330	57.5
Ovario	132/195	67.6	55/120	45.8
Cuerpo del útero	138/197	70.0	73/104	70.1
Vulva	10/22	45.5	5/10	50.0
Vagina	8/16	50.0	3/8	37.5
Neoplasia del trofoblasto	13/13	100	10/13	76.9
Total	762/1075	70.8	336/585	57.4

\*De 6 a 36 meses.

con CaCu, el 45.8% de las de ovario y el 70.1% de las del cáncer del cuerpo uterino.

## Discusión

La cifra de 57.8% de diagnósticos de CaCu invasor mostrada en la presente serie, es menor al 64.1% de los registrados en el INCan para el periodo 2000-2004, y se acerca a la cantidad de 61.7% del Registro Histopatológico de Neoplasias publicado para el 2006<sup>4,6</sup>.

La frecuencia del CaCu invasor en nuestra Institución ha ido disminuyendo paulatinamente en el curso de los años. Ésta fue del 89.4% en 1964<sup>7</sup>, manteniéndose en 86.8% durante los años 1983-1984<sup>8</sup> y siendo del 57.8% para los años 2010 y 2011. Consideramos que estas cifras reflejan un cambio en la epidemiología de los cánceres del tracto genital en nuestro país, la que se hará más patente en años venideros a expensas de un mayor número de los cánceres uterinos y de ovario, los cuales son los que predominan en países altamente industrializados<sup>3</sup>. El incremento del síndrome metabólico entre la población femenina adulta de nuestro país, está contribuyendo para modificar el perfil epidemiológico de los cánceres del tracto genital.

En la Institución de los autores las cifras porcentuales de casos de cáncer de ovario y de cáncer uterino hace 26 años

eran únicamente del 6.2% y 4.5%<sup>8</sup>, respectivamente, actualmente son del 19.7% y 17.9%, lo que muestra un incremento real en el diagnóstico de estas entidades. Los datos publicados por el Registro Histopatológico de Neoplasias para el 2006, del 17.9% de casos para el cáncer de ovario y del 16.0% para los de cáncer uterino<sup>4</sup>, recuerdan a los de nuestra serie.

La cifra de 264 casos de carcinomas *in situ* del cérvix aquí mostradas (29.4%), son superiores a las del 16.0% publicadas por el INCan, pero menores al 39.8% del Registro Histopatológico de Neoplasias referido para el 2006<sup>4</sup>. Es de esperar un incremento de estos diagnósticos, en la medida que vayan mejorando los programas de pesquisa para esta enfermedad en nuestro país, ya que la cobertura actual sólo alcanza el 43.2% de la población<sup>4</sup>.

Llama la atención que el 58.8% de las pacientes de esta serie, cursara con lesiones avanzadas al momento de su ingreso al Servicio. En la Institución de los autores se reciben pacientes sin acceso a la seguridad social y una buena parte de ellas, proceden del interior del país, pues se carece de la infraestructura necesaria para un tratamiento integral de estas lesiones en sus lugares de origen.

De acuerdo a los datos aquí mostrados, se ha incrementado en un 19.7% la cifra de diagnósticos de CaCu en estadio I en los últimos 26 años y se ha abatido en un 9.3% la de

estadios III. Lamentablemente, el 64.5% de las neoplasias invasoras corresponden a las etapas avanzadas de la enfermedad, lo que podría contribuir a que aún se registren más de 4,000 defunciones anuales por esta neoplasia a nivel nacional<sup>4</sup>.

Los reportes de las etapas clínicas para el resto de las neoplasias analizadas, son similares a los que muestra la bibliografía consultada al igual que sus variantes histopatológicas<sup>1,2,9-11</sup>.

La terapéutica establecida a nuestras pacientes es la recomendada por la literatura médica internacional y sus resultados aún cuando son preliminares, también recuerdan los respectivos reportes<sup>1,2,9-11</sup>.

Se destaca que el 29.2% de las enfermas en las que se documenta el diagnóstico de cáncer no inician o concluyen la terapéutica establecida, y que el 23.2% de la serie global abandone su seguimiento durante los primeros meses posteriores a la terminación del tratamiento. Lo anterior, lo justificamos por el tipo de población que acude a nuestro Servicio, parte de ella del interior del país, la cual carece de suficientes recursos para solventar lo costoso de los tratamientos, a pesar de los apoyos que les brinda la Secretaría de Salud.

Es de esperarse que con la extensión de los Programas de Gratuidad como el Seguro Popular implementado por el Gobierno Federal actualmente para pacientes con CaCu, queden cubiertas la totalidad de padecimientos ginecológicos, a fin de incrementar la oferta de atención y mejorar los resultados terapéuticos obtenidos a la fecha.

## Conclusiones

- La frecuencia del CaCu invasor en relación al resto de los cánceres ginecológicos, ha descendido del 86.8% en los años de 1983-1984, al 57.8% para el periodo 2010-2011.
- Para el mismo periodo, se ha incrementado del 6.2% y 4.5%, la frecuencia de los cánceres de ovario y del cuerpo uterino al 19.7% y 17.9%, respectivamente. Estas cifras muestran un incremento real en el diagnóstico de estas enfermedades y recuerdan a las publicadas por el Registro Histopatológico de Neoplasias para el año 2006.
- El 58.8% de las pacientes con cánceres del tracto genital que acuden al Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", ingresan con etapas avanzadas.
- La cifra de 264 casos de CaCu *in situ* que representa el 29.4% de los diagnósticos de CaCu, es menor a la del 39.8% publicada por el Registro Histopatológico de Neoplasias para el 2006.
- El 64.5% de los diagnósticos de CaCu invasor corresponden a las etapas avanzadas de la enfermedad.
- El 29.2% de las pacientes en las que se documenta el diagnóstico de cáncer ginecológico, no inician o no concluyen su tratamiento y, el 23.2% de las que si lo terminan, abandona su seguimiento sin evidencia de enfermedad durante los primeros meses consecutivos a la terminación de éste.

- Es deseable una ampliación del Programa de Seguro Popular implementado por el Gobierno Federal, para abarcar a la totalidad de diagnósticos de cáncer ginecológico, a fin de disminuir la cifra de lesiones avanzadas que ahora se diagnostican, y asegurar la culminación de la respectiva terapéutica.

## 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. Hacker FN, Friedlander. Cáncer cervical. En: Berek SJ, Hacker (Eds). Oncología Ginecológica. 5ª Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 341-376.
2. Eifel JP, Berek SJ, Markman AM. Carcinoma of the Cervix. In: DeVita, Hellman & Rosenberg's (Eds). Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1497-1550.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
4. Fernández CSB, Leon AG, Herrera TMC, et al. Perfil Epidemiológico de los tumores Malignos en México. Dirección General de Epidemiología (SINAIS/SINAVE/DGE/Salud). México D.F.: Secretaría de Salud; 2011. p.46-122.
5. Gallegos GV, Gallegos GM, Velazquez MGP, et al. Cáncer cervicouterino Causas de citología no útil. Rev Latinoamer Patol Clin 2012;59:23-27.
6. Rizo RP, Sierra CMI, Vázquez PG, et al. Registro Hospitalario de Cáncer. Compendio de Cáncer 2000-2004. Cancerología 2007;2:203-287.
7. Rodríguez CH, Coronado MR. Cáncer ginecológico. Magnitud del Problema Clínico. Bases del tratamiento quirúrgico Hospital General de México 1964. Rev Med Hosp Gen 1965;XXVIII:345-352.
8. Torres LA, Plata NP, Cruz TF, et al. Cáncer ginecológico, 1983-1984. Frecuencia relativa y resultados del tratamiento. Unidad de Oncología. Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen (Mex) 1987;50:169-177.
9. Gallardo RD, Cantú De LD, Alanís LP, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". Rev Invest Clin 2011;63:665-702.
10. Ruvalcaba LE, Cantú De LD, Leon R E, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio. Grupo de Investigación en Cáncer de Endometrio. "GICOM" Rev Invest Clin 2010;62:585-605.
11. Berkowitz SR, Goldstein PD. Neoplasia trofoblástica gestacional. En: Berek & Hacker (Eds). Oncología Ginecológica. 5ª Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 593-613.



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

www.elsevier.es



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evaluación de piezas quirúrgicas con carcinoma de colon

Alejandra Mantilla-Morales<sup>a,\*</sup>, Roberto C. Mendoza-Morales<sup>b</sup> e Isabel Alvarado-Cabrero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social, México D.F., México

<sup>b</sup> Residencia en la Especialidad de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social, México D.F., México

<sup>c</sup> Jefatura del Servicio de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma de colon;  
Evaluación de  
especímenes  
quirúrgicos;  
Parámetros para  
estadificación;  
México.

**Resumen** La frecuencia del carcinoma de colon en México se ha incrementado, por lo que en la mayoría de los hospitales se reciben especímenes con esta neoplasia. Se requiere que los patólogos se integren en el equipo multidisciplinario que maneja esta enfermedad y, realicen evaluaciones sistemáticas y minuciosas de los especímenes quirúrgicos, obteniendo la información necesaria para estadificar e identificar factores pronósticos y predictivos, y de esa manera se puedan tomar decisiones terapéuticas adecuadas. En este artículo se hacen recomendaciones para el manejo de piezas quirúrgicas con carcinoma de colon.

### KEYWORDS

Colon carcinoma;  
Pathological  
assessment; Staging  
parameters; Mexico.

### Assessment of surgical specimens with carcinoma of the colon

**Abstract** The frequency of colon carcinoma in Mexico has increased so that in most hospitals specimens with this tumor are received. Pathologists are required to integrate in the multidisciplinary team managing this disease and make systematic and thorough evaluation of surgical specimens gathering accurate information for staging and to identify prognostic and predictive factors, and thus make appropriate therapeutic decisions. This article will make recommendations for the management of surgical specimens with colon carcinoma.

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

\* Autor para correspondencia: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social. Av. Cuauhtémoc N° 330, Colonia Doctores, México D.F., México. Teléfono: 5627 6900, ext. 22733. Correo electrónico: alemantimora@yahoo.com.mx (Alejandra Mantilla-Morales).

## Introducción

En el mundo, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. En México, de los casos reportados en el 2006, esta neoplasia representa el 3.6% de las malignas en general, constituyendo el cáncer más común del tracto digestivo<sup>2-4</sup>. El diagnóstico tardío frecuentemente se presenta en algunas series hasta en el 85% de los pacientes en estadios III y IV al momento del diagnóstico<sup>5</sup>. A diferencia de lo que ocurre en países desarrollados en México, la tasa de mortalidad se ha incrementado.

Una medida para mejorar la sobrevida en carcinoma de colon es la identificación de pacientes que se beneficien con tratamientos adyuvantes y protocolos de manejo intensivos, a través de la evaluación de factores pronósticos y predictivos en éstos. En este sentido, el patólogo juega un papel trascendente ya que la determinación del estadio y la evaluación de factores pronósticos histológicos, los debe realizar al estudiar los especímenes de resección. Es por ello que el patólogo debe ser parte de un equipo multidisciplinario en el manejo de pacientes con carcinoma de colon, participando en la toma de decisiones en relación al tratamiento a través de la información emitida en el reporte histopatológico.

Como parte del equipo multidisciplinario, el patólogo por medio del informe histopatológico de los especímenes de resección confirma el diagnóstico emitido, se determina pronóstico, ayuda a la planeación de tratamiento subsecuente, da elementos para la evaluación de las prácticas de los integrantes del equipo (Cirugía, Radiología, Radioterapia, Oncología Médica, Patología), brinda información para tener un registro epidemiológico de cáncer y facilita la realización de estudios de investigación de calidad.

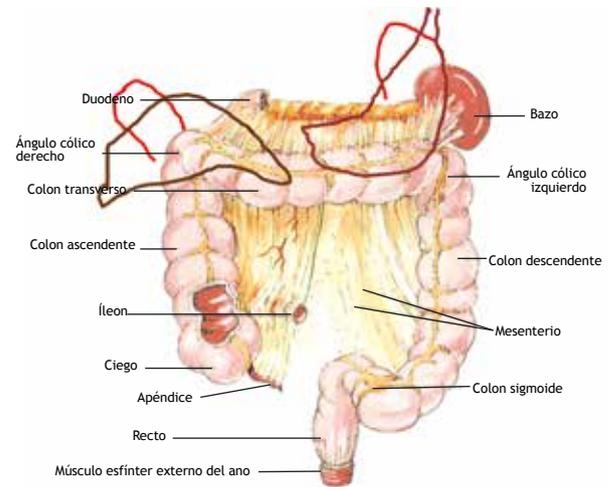
En este texto se dan recomendaciones para la evaluación e informe de piezas de resección quirúrgica con carcinoma de colon.

## Anatomía del colon

Se mencionarán algunos puntos relevantes que influyen en el manejo de piezas quirúrgicas y la relación del colon con estructuras vecinas, que de manera secundaria pueden ser infiltradas por una neoplasia primaria de colon<sup>6</sup> (fig. 1).

El colon es el segmento de tubo digestivo comprendido entre la válvula ileocecal y el recto. Se distinguen 7 regiones sucesivas: ciego, colon ascendente, ángulo derecho, colon transverso, ángulo izquierdo, colon descendente y sigmoides.

- **Ciego.** Es la porción inicial del colon, tiene forma de balón abollonado, en su extremo proximal se une al íleon por la cara medial. La porción anterior se relaciona con músculos del abdomen, la mayoría de las veces a través del epiplón mayor. A través de la fascia posterior está relacionado con el músculo iliopsoas y el uréter.
- **Colon ascendente.** Es de menor calibre que el ciego y mide entre 10 y 15 cm de longitud. Por delante se relaciona con asas de intestino delgado, el epiplón mayor y la pared abdominal anterior. En la cara posterior a través de la fascia de Toldt está en



Fuente. <http://www.taringa.net/posts/salud-bienestar/13904175/Sistema-Digestivo.html>

**Figura 1** Esquema de colon y sus relaciones con otros órganos. Riñón derecho, riñón izquierdo, bazo, estómago, páncreas, duodeno, hígado, uréteres.

contacto con la pared muscular posterior, el riñón y el uréter. En el ángulo derecho en su cara posterior a través de la fascia tiene relación con la segunda porción del duodeno y la cabeza del páncreas. En la superficie anterior está en contacto con la cara inferior del hígado.

- **Colon transverso.** Sus 2 tercios iniciales forman parte del colon derecho junto con el ciego y el colon ascendente. En el extremo derecho se relaciona por delante con la vesícula biliar y el hígado, y después con la pared anterior del abdomen a través del epiplón mayor. Por detrás se relaciona con el duodeno y el páncreas. En sus 2 tercios izquierdos se vincula con asas de yeyuno. Por su borde superior está en contacto con la curvatura mayor del estómago y después con el polo inferior del bazo. El ángulo izquierdo por arriba se relaciona con el bazo, por detrás con la cola del páncreas y el riñón. En la cara superior del mesocolon del transverso se inserta el epiplón mayor. Se puede diferenciar el omento del meso por su aspecto más granular y lobulado. La superficie del mesocolon cubierta por mesotelio es lisa y homogénea.
- **Colon descendente.** Es de menor calibre que el colon derecho y tiene abundantes apéndices epiploicos. Se apoya en la pared abdominal posterior siguiendo el borde lateral del riñón y el psoas. En su cara posterior está en contacto con vasos, músculos y el uréter; por delante con asas de intestino delgado, el borde lateral está relacionada con músculos de pared abdominal.
- **Sigmoides.** Tiene forma de asa, por delante en el segmento proximal está relacionada con vasos y el uréter izquierdo. La superficie externa del colon está recorrida por las tenias, que son la condensación de la capa muscular longitudinal externa.

Existen 3 tenias, la más aparente anterior y 2 posterolaterales. A nivel del sigmoide las tenias se reducen a 2, una anterior y una posterior.

La superficie libre del colon está rodeada por serosa peritoneal. La superficie no peritonealizada está adherida al mesocolon que se inserta al retroperitoneo. El mesocolon está constituido por tejido adiposo que tiene inmersos vasos y ganglios linfáticos, éste a su vez está cubierto por mesotelio peritoneal (fig. 2). Dependiendo del segmento del colon es la extensión de la superficie peritonealizada y el volumen del mesocolon.

El drenaje linfático del colon se hace por los vasos linfáticos que transcurren entre las 2 hojas del meso. A ambos lados de estos se encuentran numerosos ganglios dispuestos en 4 grupos (fig. 3):

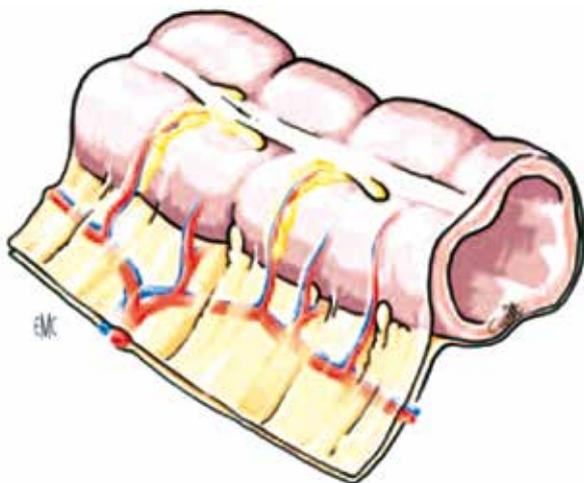
1. *Ganglios epicólicos*. Situados en contacto con la pared del colon.
2. *Ganglios paracólicos*. Localizados a lo largo de la arteria marginal.
3. *Ganglios intermedios*. Agrupados a lo largo de los vasos sanguíneos radiales.
4. *Ganglios centrales*. Situados en las raíces de los troncos vasculares principales.

Los subgrupos de ganglios linfáticos regionales según los subsitios anatómicos de colon, se muestran en la tabla 1.

### Información clínica requerida para la evaluación de los especímenes

Para un mejor abordaje de los especímenes y la integración de la información obtenida es conveniente se anote en la solicitud de estudio, la mayor cantidad de información clínica que incluya:

- Nombre del paciente.
- Edad del paciente.
- Sexo.
- Antecedentes familiares de carcinoma de colon.



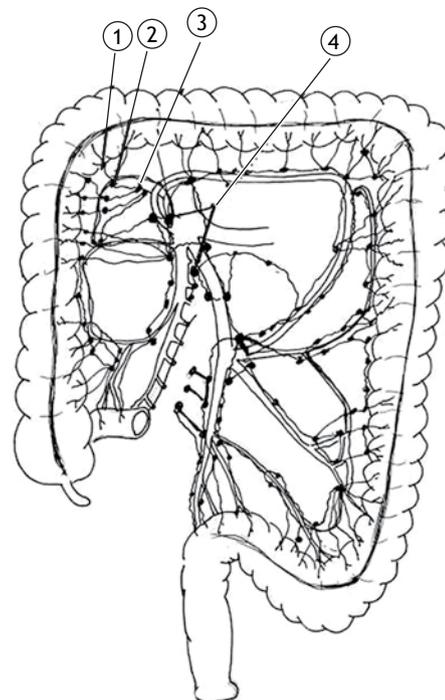
Fuente. Gallot D. Anatomía quirúrgica del colon. EMC. Técnicas quirúrgicas. Aparato digestivo. 2006;22:1-9.

**Figura 2** Pared de colon con meso, cubiertos ambos por peritoneo.

- Antecedentes familiares de poliposis intestinal.
- Antecedente de poliposis intestinal.
- Antecedente de neoplasia no intestinal.
- Antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Hallazgos endoscópicos (si se cuenta con el estudio).
- Presencia de datos clínicos de obstrucción o perforación intestinal.
- Antecedente de cirugía intestinal previa y tipo de cirugía realizada.
- Antecedente de tratamiento médico neoadyuvante.
- Información de la neoplasia obtenida en estudios de imagen que indiquen localización, tamaño, infiltración a pared colónica o estructuras vecinas, ganglios sospechosos de metástasis.
- Tipo de cirugía realizada.
- Especímenes enviados (en caso necesario señalar estructuras con seda o esquema).
- Hallazgos quirúrgicos relevantes.
- Si la cirugía tiene objetivo curativo o paliativo.

### Evaluación macroscópica del espécimen

Para una buena fijación y conservación de los especímenes quirúrgicos, estos deben ser colocados en formol al 10% lo



Fuente. Colecciones libros de autores cubanos. Tomo III. Cirugía. Capítulo VIII enfermedades quirúrgicas del abdomen. Cáncer de colon y recto. Dr. Alejandro García Gutiérrez. <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0cirugia--00-0---0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--11-1l-50---20-about--00-0-1-00-0-0-11-1-00-00&cl=CL1&d=HASH018a7195c694eb5fe10cd174.4.13&hl=1&gc=0&gt=0>

**Figura 3** Ganglios linfáticos: un ganglio epicólico, 2 ganglios paracólicos, 3 ganglios intermedios y 4 ganglios centrales.

**Tabla 1** Subgrupos de ganglios linfáticos regionales

Segmento	Ganglios
Ciego	Pericólicos, ciego anteriores, ciego posteriores, ileocólicos, cólicos derechos
Colon ascendente	Pericólicos, ileocólicos, cólicos derechos, cólicos medios
Ángulo hepático	Pericólicos, cólicos medios, cólicos derechos
Colon transverso	Pericólicos, cólicos medios
Ángulo esplénico	Pericólicos, cólicos medios, cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores
Colon descendente	Pericólicos, cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores, sigmoideos
Sigmoides	Pericólicos, mesentérico inferior, rectal superior, sigmoidales, mesentéricos sigmoidales

más pronto posible. Se requiere entonces que pasen menos de 2 horas entre la resección y la inmersión del espécimen evaluado en formol (10 veces el volumen en relación a la pieza).

Al recibir el espécimen quirúrgico se debe identificar el tipo de resección y las estructuras enviadas. En caso de dudas en relación al mismo es conveniente acudir al cirujano para que las aclare, describa el tipo de resección, los órganos involucrados y explique la relación que tienen las estructuras enviadas.

Una resección oncológica óptima de colon requiere la escisión del segmento afectado y el mesocolon asociado. Se recomienda identificar el segmento de colon recibido, medir la longitud del mismo y el eje mayor distal y proximal. Es conveniente medir el mesocolon haciendo énfasis en el eje perpendicular a la pared del colon, ya que de manera indirecta indica si la resección fue parcial o completa.

Si se reciben estructuras u órganos diferentes al colon, estos deben medirse en sus 3 ejes y referir cómo se relacionan con la pared del colon.

En resecciones de colon transverso con frecuencia se recibe epiplón mayor adherido al borde superior del meso; se debe distinguir éste del mesocolon, medir y referir si se encuentra adherido a la pared libre del colon.

Hay que evaluar las características de la superficie externa del colon poniendo especial atención a zonas induradas, blanquecinas, opacas y hemorrágicas, ya que estos datos pueden indicar infiltración de la neoplasia a la superficie serosa. Se debe identificar si existen zonas de perforación y la relación que tienen con el área con tumor. Es conveniente entintar los bordes quirúrgicos distales, proximales y marginales más cercanos a la neoplasia<sup>7,8</sup>.

En colon ascendente y descendente los bordes marginales no peritonealizados son anchos y posterolaterales. El colon transverso y sigmoides tienen un borde marginal no peritonealizado más estrecho y una superficie peritonealizada más extensa.

El colon se abre por la tenia anterior, si la neoplasia compromete esta zona algunos patólogos cortan 1 a 2 cm por arriba y por debajo del tumor. Se puede realizar el corte a través del tumor si se tiene cuidado en no cortar áreas que indiquen sospecha de compromiso a la serosa. El espécimen se coloca en suficiente formol al 10% (por lo menos 10 veces el volumen del espécimen como se menciono anteriormente),

durante 24 a 48 horas para la adecuada fijación. Posterior a esto, se realizan cortes transversales de 5 mm en promedio de la pared con tumor y mesocolon.

En la descripción macroscópica de la lesión se debe de anotar<sup>8</sup>:

- Tipo de resección.
- Medidas del espécimen.
- Localización de la neoplasia.
- Si existe evidencia macroscópica de perforación y la localización de ésta en relación a la neoplasia.
- Si hay cambios macroscópicos en la serosa.
- Tamaño del tumor.
- Distancia del tumor a los bordes quirúrgicos distal, proximal y marginal.
- Aspecto macroscópico del tumor (exofítico, ulcerado, polipoide, vellosos, infiltrante).
- Porcentaje de la luz ocupado por la neoplasia en la zona afectada.
- Nivel de infiltración de la neoplasia en pared (macroscópico).
- Describir si existe diseminación proximal y/o distal de la neoplasia a través de la pared.
- Evidencia de infiltración a mesocolon.
- Determinar si existen conglomerados ganglionares con tumor y medirlos.
- Presencia de otras lesiones en pared de colon.
- En caso de recibir órganos y estructuras diferentes al colon y mesocolon, describir la relación de estos con la pared del colon y la neoplasia.

## Muestreo de la neoplasia y pared de colon

Se recomienda la inclusión de por lo menos los siguientes cortes<sup>7</sup>:

- a. De la neoplasia (el número depende del tamaño del tumor y compromiso a otros órganos, se recomiendan por lo menos 5) que permitan determinar:
  - La mayor profundidad de invasión de la neoplasia.
  - Si existe o no compromiso de la serosa (se recomiendan por lo menos 2 cortes de superficie serosa con sospecha de infiltración).
  - Invasión a venas extramurales (se sospecha al observar líneas pálidas que emergen de la base del tumor).

- Compromiso a órganos o estructuras adyacentes
- Borde quirúrgico marginal más cercano (tomando en cuenta el borde más cercano a cualquier zona macroscópicamente con carcinoma, este puede ser del tumor primario, un ganglio con metástasis o un nódulo de carcinoma satélite en tejido pericolónico).
- Si la neoplasia se encuentra a menos de 3 cm de los bordes proximal y distal, es conveniente la inclusión de un corte del borde más cercano.
- Transición neoplasia pared no neoplásica.
- Nódulos satélites de aspecto neoplásico en tejido adiposo pericolónico.
- Pared colónica macroscópicamente sin alteraciones.

b. Cualquier otra lesión observada.

### Disección de ganglios linfáticos

En el carcinoma de colon el número de ganglios con metástasis es relevante en el estadio asignado, se ha observado que pacientes con metástasis ganglionares se pueden beneficiar con tratamiento adyuvante; siendo el número de ganglios resecados así como la relación de ganglios con metástasis y ganglios resecados, factores pronósticos independientes<sup>9,10</sup>. Estas observaciones obligan al patólogo a realizar una búsqueda minuciosa y exhaustiva de los ganglios linfáticos resecados. Se acepta como un número mínimo de ganglios resecados 12<sup>8</sup>, sin embargo el patólogo debe identificar el mayor número de ganglios posibles.

Son varios los factores que influyen en un número limitado de ganglios encontrados por el patólogo<sup>11</sup>, entre estos se incluyen: corte del mesenterio muy cerca a la pared colónica, resección parcial del mesocolon, resección limitada de la pared colónica, disección no en bloque de los ganglios, adherencia o infiltración al meso y colon por otros órganos, infiltración masiva al mesocolon por neoplasia, ya sea por extensión directa del tumor primario o por formación de conglomerados ganglionares. Es conveniente informar al cirujano las posibles razones de un número inadecuado de ganglios linfáticos evaluados.

Se debe hacer la búsqueda de los ganglios linfáticos pericólicos, paracólicos e intermedios. Se recomienda separar e incluir de manera independiente el ganglio más cercano al pedículo vascular del borde quirúrgico marginal (ganglio apical), ya que la presencia de metástasis en éste, es un factor de mal pronóstico para la sobrevida libre de enfermedad<sup>12</sup>.

En carcinomas que comprometen más de un subsitio por extensión longitudinal del mismo, se consideran ganglios linfáticos regionales aquellos que drenan todos los subsitios afectados. En casos de que los ganglios linfáticos regionales del tumor primario no tengan metástasis, pero aquellos que drenan el subsitio que ha sido invadido de manera secundaria si tengan neoplasia, los ganglios del subsitio afectado de manera secundaria se consideran los regionales y se utilizan para la estadificación de N<sup>13</sup>.

En caso de recibir colectomías o resecciones de más de un segmento es conveniente el separar los ganglios linfáticos resecados por subsitios de drenaje, ya que si hay metástasis

a ganglios linfáticos no regionales, se consideran metástasis a distancia y se clasifican como M1.

Todos los ganglios linfáticos resecados deben de ser incluidos para su estudio, separando por subsitios si es el caso, e incluyendo de manera independiente el o los ganglios apicales disecados.

Los ganglios linfáticos situados muy cerca del borde quirúrgico marginal deberán ser incluidos de tal manera que se pueda determinar la distancia entre estos y el límite quirúrgico, en caso de que tengan metástasis.

### Evaluación microscópica

Las características de la neoplasia y el espécimen que deben ser tomadas en cuenta en el análisis histológico son las siguientes<sup>7,8</sup>:

- Tipo histológico.
- Grado de diferenciación.
- Infiltración máxima de la neoplasia.
- Confirmación histológica de infiltración a la serosa.
- Identificación de grupos de células neoplásicas dispuestas en agregados que se separan del volumen mayor del tumor (*budding*).
- Presencia de invasión vascular intramural.
- Presencia de invasión venosa extramural.
- Presencia de invasión perineural.
- Presencia de infiltrado linfoide.
- Confirmación histológica del estado de los bordes quirúrgicos.
- Evaluación de nódulos neoplásicos discontinuos en tejido pericolónico.
- Estado de los ganglios linfáticos resecados.
- Cuando sea el caso, evaluación histológica de otros órganos enviados; determinar la relación que existe de éste con el colon (a través de adherencias fibrosas, inflamación, infiltración por neoplasia).
- Evaluación de otras lesiones (pólipos, divertículos, enfermedad inflamatoria crónica, etc.).

La clasificación del tipo histológico se hará de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>14</sup>:

- Adenocarcinoma usual.
- Adenocarcinoma mucinoso (con componente mayor del 50%).
- Adenocarcinoma con células en anillo de sello (componente en anillo de sello mayor del 50%).
- Carcinoma escamoso.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma neuroendocrino de alto grado:
  - De células grandes.
  - De células pequeñas.
- Indiferenciado.
- Otras variantes.

El adenocarcinoma usual es la variante más común, está formado por glándulas con epitelio cúbico alto o cilíndrico con necrosis central en la luz. Las variantes mucinosa, en anillo de sello y medular, se asocian con frecuencia a inestabilidad microsatélite<sup>15</sup>.

Las otras variantes corresponden a carcinoma sarcomatoide, pleomórfico, de células claras, de células de Paneth y con componente de coriocarcinoma.

En relación al grado histológico, el Colegio Americano de Patólogos sugiere se clasifiquen en 2 grados, alto y bajo grado, para disminuir la variabilidad interobservador.

Se considera compromiso a la serosa en las siguientes 3 situaciones<sup>16</sup>:

1. Presencia de células neoplásicas cerca de la serosa, asociadas a hiperplasia mesotelial y/o inflamación.
2. Presencia de células neoplásicas en contacto con células mesoteliales, asociadas a ulceración e infiltrado inflamatorio
3. Presencia de células neoplásicas libres en la superficie serosa.

Los nódulos neoplásicos discontinuos son cúmulos macroscópicos o microscópicos de células neoplásicas, en el área de drenaje linfático del tejido adiposo pericolónico de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio linfático residual en el nódulo. Este fenómeno puede representar extensión discontinua, invasión venosa o un ganglio linfático totalmente reemplazado. La presencia o ausencia de depósitos tumorales, independientemente de la etapa T, se estadifica como N1c sólo cuando no existen metástasis ganglionares<sup>13</sup>.

## Informe histopatológico

En el reporte emitido por el patólogo como información mínima se debe incluir<sup>8</sup>:

- Tipo de resección recibida.
- Localización de la neoplasia.
- Tamaño del tumor.
- Característica macroscópica de la neoplasia.
- Porcentaje de luz ocupado por la neoplasia.
- Si hay evidencia de perforación de pared intestinal y su relación con la neoplasia.
- Distancia de la neoplasia con bordes quirúrgicos (proximal, distal, marginal).
- Nivel mayor de infiltración de la neoplasia.
- Estado de la serosa en relación a la neoplasia.
- Evidencia de infiltración a otros órganos (si es el caso).
- Tipo histológico de la neoplasia.
- Grado de diferenciación.

Referir si existe:

- Infiltración vascular intramural y/o extramural.
- Infiltración perineural.
- Infiltrado inflamatorio linfoide asociado a la neoplasia.
- Nódulos discontinuos de carcinoma en tejido pericolónico.

Estado de ganglios linfáticos pericolónicos:

- Número de ganglios resecaados.
- Número de ganglios con metástasis.
- Estado del ganglio apical.

Lesiones agregadas.

## Biomarcadores no histopatológicos

Hoy en día, la determinación de biomarcadores no histológicos en carcinoma de colon permite conocer factores pronósticos y predictivos en respuesta a tratamiento adyuvante<sup>17</sup>.

De éstos, los que con mayor frecuencia se evalúan son: proteínas de reparación de DNA (MHL1, MSH2, MSH6, PMS2), inestabilidad microsatélite, determinación de mutaciones en genes *RAS*, *BRAF*, *PIK3* y *PTEN*.

## Conclusión

En la actualidad, en el área de la Oncología el patólogo tiene que integrarse a los equipos multidisciplinarios que manejan a los pacientes. En cáncer de colon una adecuada comunicación entre los miembros del equipo y un cuidadoso manejo de los especímenes, permiten la emisión de reportes histopatológicos que proporcionen la información necesaria para confirmar diagnóstico, estadificar la enfermedad, identificar factores pronósticos y predictivos, decidir manejo adyuvante, auditar a los servicios del equipo y proporcionar información para realizar estudios de investigación de calidad.

El Colegio Británico de Patólogos sugiere se realicen auditorías regulares de los informes histopatológicos emitidos, para comprobar que los resultados no sean tan diferentes a lo esperado<sup>18</sup>. Se recomienda tomar en cuenta el estándar de 3 características:

1. Evaluación de 12 ganglios linfáticos por espécimen.
2. Frecuencia de compromiso a la serosa, en por lo menos el 20% de los especímenes.
3. Frecuencia de invasión venosa extramural, en por lo menos el 25% de los especímenes.

En este artículo se dan recomendaciones de manejo de especímenes con carcinoma de colon, sin embargo cada una de las piezas recibidas debe ser estudiada de manera particular y hacer los ajustes pertinentes de acuerdo a los hallazgos, siempre tomando en cuenta que el propósito es dar la información necesaria para el tratamiento adecuado de los pacientes.

## 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, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [online]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología del cáncer de colon y recto. *GAMO* 2008;7(S4):3-11.
3. Villalobos-Pérez J, Olivera-Martínez M, Loaeza del Castillo A, et al. Estudio de 25 años de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la ciudad de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:460-472.
4. SINAI/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México 2011. México: Secretaría de Salud; 2011.
5. Márquez-Villalobos F, Ambriz-González G, Romo-Sandoval H, et al. Predictores clínicos de etapificación en cáncer colorrectal. *Cir Ciruj* 2008;76:311-315.

6. Gallot D. Anatomía quirúrgica del colon. EMC. Técnicas quirúrgicas. Aparato digestivo 2006;22:1-9.
7. Ludeman L, Shepherd NA. Macroscopic assessment and dissection of colorectal cancer resection specimens. *Current Diag Path* 2006;12:220-230.
8. Washington MK, Berlin J, Branton PA. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1182-1193.
9. Andre T, Boni C, Navarro M. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed. A secondary survey of intergroup trial Int-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
11. Johnson P, Malatjalian D, Porter G. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: a consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg* 2002;6:883-890.
12. Ang CW, Tweedle EM, Campbell F, et al. Apical node metastasis independently predicts poor survival in Dukes C colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:526-531.
13. Edge S, Byrd DR, Carducci MA, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7<sup>th</sup>. New York: Springer; 2009.
14. Hamilton S, Vogelstein B, Kudo S, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltnen LA (eds). *Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC Presse; 2000. p. 103-119.
15. Shia J, Ellis NA, Paty PB, et al. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1407-1417.
16. Ludeman L, Shepherd N. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005;47:123-131.
17. Sagaert X. Prognostic biomarkers in colorectal cancer: Where do we stand? *Virchows Arch* 2014;464:379-391.
18. Williams G, Quirke P, Shepherd N. *Standards and Datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer*. 2<sup>nd</sup> edition. London: The Royal College of Pathologists; 2007.



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

www.elsevier.es



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer

Luis Fernando Tume-Farfán\*

Laboratorio de Biología Celular, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Piura. Laboratorio de Citología, Dirección de Laboratorios de Salud Pública, Piura, Perú

### PALABRAS CLAVE

Cáncer; Epigenética;  
Genéticos; Progresión;  
Perú.

**Resumen** Las células adquieren diversos patrones de expresión génica durante la diferenciación para adaptarse a un entorno cambiante. Las alteraciones epigenéticas y genéticas son consideradas como 2 mecanismos independientes que participan en la aparición y progresión del cáncer. Los mecanismos epigenéticos pueden ser tan importantes para los eventos biológicos como los mecanismos genéticos, que no implican un cambio en la secuencia de ADN, pero sí tienen un importante papel en la modificación de la expresión génica. Durante la última década, la investigación en las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer ha sido mejorada gracias a la aparición de nuevas tecnologías, para buscar aplicaciones en el diagnóstico y la terapia de esta enfermedad. En esta revisión se discute la evidencia actual sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en la progresión de varios tipos de cáncer, destacando las ventajas de la investigación de la epigenética en futuros nuevos tratamientos.

### KEYWORDS

Cancer; Epigenetics;  
Genetic; Progression;  
Peru.

### Epigenetic alterations in the progression of cancer

**Abstract** The cells acquire different patterns of gene expression during differentiation to adapt to a changing environment. Epigenetic and genetic alterations are considered to be 2 independent mechanisms involved in the onset and progression of cancer. Epigenetic mechanisms may be important for biological events such as the genetic mechanisms that do not involve a change in DNA sequence, but if they have an important role in modifying gene expression. During the last decade, research in epigenetic alterations in cancer progression has been improved thanks to the emergence of new technologies, to find applications in the diagnosis and therapy of this disease. In this review is discussed the current evidence on the role of epigenetic mechanisms in the progression of various cancers highlighting the advantages of the investigation of epigenetics in future new treatments.

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

\* Autor para correspondencia: *Correo electrónico:* luisferscr@gmail.com (Luis Fernando Tume-Farfán).

## Introducción

En los primeros años de la revolución de la Biología Molecular, la investigación del cáncer se ha centrado principalmente en los cambios genéticos (es decir, aquellos que alteran las secuencias de ADN). Aunque esto ha sido de gran utilidad en nuestra comprensión de la patogénesis y la biología del cáncer, hay otro ámbito en el proceso de carcinogénesis que no implica cambio de la secuencia de ADN, denominado “epigenética”<sup>1</sup>. En 1942, Conrad H Waddington<sup>2</sup> acuñó este término. Los procesos epigenéticos son naturales y esenciales para muchas funciones del organismo, pero si ocurren de forma incorrecta, hay efectos adversos en la salud. El notable avance en este nuevo campo ha llamado la atención debido a las posibles aplicaciones de estos nuevos avances en la medicina y diversos campos de la investigación biomédica. El resultado es una apreciación más amplia de los fenómenos epigenéticos en la etiología de enfermedades humanas comunes, en particular el cáncer.

El cáncer por ser un proceso multifactorial complejo que incluye cambios epigenéticos, se ha visto recientemente que estas alteraciones podrían utilizarse como “biomarcadores” para el diagnóstico molecular en varios tipos de cáncer ya que muestran ser seguros en el diagnóstico y el pronóstico, además estas alteraciones podrían ser indicadoras de exposición temprana a determinados cancerígenos potenciales<sup>3,4</sup>.

En general, las modificaciones epigenéticas son reversibles reordenamientos de la cromatina en las células normales que modulan la expresión de genes, sin cambiar la secuencia de ADN. Las alteraciones de este equilibrio, que afectan principalmente a los mecanismos de la metilación del ADN, hipermetilación, acetilación de histonas, son frecuentemente implicadas en la génesis del cáncer. En las células neoplásicas, la abundancia de las histonas desacetiladas se asocia generalmente con la hipermetilación del ADN y silenciamiento de genes. Varios compuestos antineoplásicos están siendo dirigidos a la histona desacetilasa *in vitro*<sup>5</sup> y a otros mecanismos epigenéticos<sup>6-9</sup>.

El objetivo de esta revisión es discutir la evidencia actual sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en la progresión de varios tipos de cáncer, destacando las ventajas de la investigación de la epigenética en futuros nuevos tratamientos.

## Diferencias entre genética y epigenética

Muchos procesos celulares, incluyendo la expresión de genes y la replicación del ADN, a menudo se rigen por mecanismos que entran en la categoría de “la genética clásica”. Esto significa generalmente que son controlados por elementos tales como promotores, potenciadores, o sitios de unión para proteínas represoras, que están presentes o ausentes en la secuencia de ADN. Un ejemplo de este tipo de regulación es el control de la expresión de un oncogén. En las células normales (no cancerosas), este gen no se expresa. Sin embargo, en una célula cancerosa, este gen podría haber adquirido una mutación, que es un cambio en la secuencia de ADN, que permite que el oncogén se exprese, y por lo tanto, pueden contribuir a la progresión del cáncer. Además de estos mecanismos de regulación, casi todos los

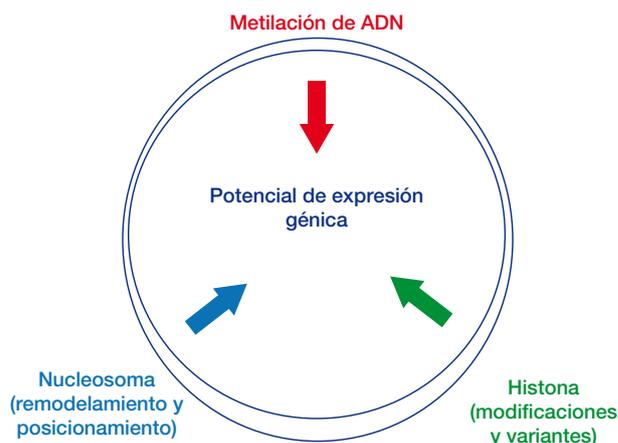
procesos celulares también pueden ser regulados por mecanismos epigenéticos. La palabra “epigenética” literalmente significa “además de cambios en la secuencia genética”. Los mecanismos epigenéticos pueden ser tan importantes para los eventos biológicos como los mecanismos genéticos, y también puede dar lugar a cambios estables y heredables. Sin embargo, la gran diferencia entre la regulación genética y epigenética es que los mecanismos epigenéticos no implican un cambio en la secuencia de ADN, pero sí tienen un importante papel en la modificación de la expresión génica (fig. 1), mientras que los mecanismos genéticos implican la secuencia y los cambios o mutaciones del ADN primordial de esta secuencia<sup>6</sup>.

El potencial de expresión génica se ve influenciado por los mecanismos epigenéticos. Se muestra la interacción entre los procesos epigenéticos en la especificación de los patrones de expresión génica<sup>7</sup>.

Las alteraciones epigenéticas y genéticas son consideradas como 2 mecanismos independientes que participan en la carcinogénesis. La secuenciación completa del exoma de varios tipos de cáncer ha dado como resultado el inesperado descubrimiento de muchas mutaciones, que inactivan a los genes que controlan el epigenoma. Estas mutaciones tienen la capacidad de alterar los patrones de metilación del ADN, modificar las histonas, reubicar a los nucleosomas. La alteración genética del epigenoma contribuye al cáncer al igual que el proceso epigenético puede causar mutaciones puntuales y desactivar los mecanismos de reparación del ADN. Esta interferencia entre el genoma y el epigenoma abre nuevas posibilidades para la terapia contra el cáncer<sup>7</sup>.

## Tumorigénesis y epigenética

La tumorigénesis es un proceso progresivo complejo y multifactorial de la transformación de células normales en células malignas, se caracteriza por la acumulación de múltiples fenotipos hereditarios específicos de cáncer provocados por eventos mutacionales y/o no mutaciones (epigenética). La acumulación de pruebas sugiere que la exposición ambiental a sustancias naturales, agentes químicos y físicos, tienen



**Figura 1** Las mutaciones genéticas con modificadores epigenéticos en el cáncer.

un papel crucial en el cáncer humano. En un sentido amplio, la carcinogénesis puede ser inducida a través de mecanismos ya sea genotóxicos o no genotóxicos, sin embargo ambos causan importantes cambios epigenéticos. Un ejemplo de alteraciones epigenéticas inducidas por varios agentes carcinógenos químicos, son el arsénico, el 1,3-butadieno, agentes farmacéuticos y biológico<sup>8</sup>.

Las modificaciones epigenéticas, por ciertos mecanismos, se cree que desaparecen con cada nueva generación, durante la gametogénesis y durante el proceso de desarrollo. Sin embargo, uno de los informes más alarmantes publicadas en 2005 desafía esta creencia y sugiere que los cambios epigenéticos pueden mantenerse al menos 4 generaciones posteriores<sup>9-10</sup>.

## Modificación de las histonas

Las modificaciones de las histonas son uno de los principales mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes y cuando están desequilibrados conducen a cáncer<sup>9</sup>. Las histonas ya no son consideradas como proteínas simples de "embalaje de ADN", ya que ellas están sujetas a un gran número de modificaciones postraduccionales incluyendo acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, sumoilación (modificación postraduccionales implicada en diversos procesos celulares, tales como el transporte nuclear citosólico, la regulación transcripcional, la apoptosis, la estabilidad de proteínas, respuesta a estrés, y la progresión a través del ciclo celular), ribosilación de ADP, deiminación (citrulinación) e isomerización de la prolina. Entre estas modificaciones, la acetilación de histonas y la metilación están relativamente bien estudiadas. La acumulación de pruebas indica que el estado de metilación y acetilación de residuos de lisina o arginina específicos, desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica<sup>10</sup>.

## Metilación del ADN

Los cambios epigenéticos son alteraciones en la expresión génica, independientemente de los cambios en la secuencia de ADN. Muchas modificaciones epigenéticas, tales como la metilación del ADN tienen notorios efectos en la expresión génica. La metilación del ADN en las islas CpG silencia la expresión génica al interferir con maquinaria transcripcional<sup>9</sup>. La metilación del ADN puede interferir en la progresión del ciclo celular y la diferenciación celular, ya que los reguladores del ciclo celular, tales como *p16*, *p21*, *p27*, y *p53*, son silenciados por la metilación en muchos cánceres<sup>9</sup>. Un ejemplo de ello, es el gen receptor del ácido retinoico (*RAR-β2*), importante en la diferenciación<sup>9</sup>.

La metilación del ADN es una modificación epigenética que ocurre en los residuos de citosina en la secuencia 5'-CG-3'. Está bien establecido que la metilación del ADN actúa como un represor transcripcional de la expresión génica, mediante el reclutamiento de proteínas represivas. Éstas incluyen la proteína 1 de unión a Metil-CpG (MeCP1) y proteínas con un dominio de unión a metil, tales como MBD1, MBD2, MBD3, MBD4 y MeCP2. Estas proteínas dificultan la transcripción a través del reclutamiento de otros factores tales como el complejo de remodelación del nucleosoma. En el caso de MeCP2 con capacidad de unirse a una sola

citosina metilado simétricamente y contribuyendo a represión de la transcripción a largo plazo. La unión de estos factores proteínicos conduce a la condensación de ADN y le confieren estabilidad al cromosoma.

Este proceso de metilación del ADN es mediado por las enzimas denominadas ADN metiltransferasas (DNMT). La DNMT3a y DNMT3b son responsables de la metilación durante la embriogénesis. DNMT1 se ha caracterizado como la metiltransferasa que mantiene la metilación del ADN entre divisiones celulares, siendo altamente expresada en células de cáncer<sup>9</sup>.

Recientes estudios de secuenciación de genomas de algunos tipos de cánceres humanos, han identificado mutaciones específicas del tumor en los genes que codifican proteínas que funcionan en la regulación de la cromatina, aunque su importancia funcional no siempre ha sido clara. Un estudio realizado por Zhu et al.<sup>11</sup> ha identificado mutaciones en la histona-lisina-N-metiltransferasa *SETD2*, demostrando que éstas cooperan con otras aberraciones genéticas en la leucemia<sup>12</sup>.

La metilación del ADN puede contribuir al desarrollo de la resistencia endocrino adquirida, ya que la ablación hormonal es el tratamiento de elección para los tumores de mama sensibles a las hormonas, pero hasta el 40% de los pacientes inevitablemente recaen, y estos tumores refractarios de la hormona a menudo tienen un mal pronóstico. Como alternativa, los tratamientos deben centrarse en seleccionar subpoblaciones resistentes con estas alteraciones epigenéticas<sup>13</sup>.

La metilación reversible de citosinas puede ser medida con precisión por diversos métodos moleculares y patrones de metilación del ADN, ya que están vinculados a importantes vías tumorigénicas. Los cambios en la metilación clínicamente relevantes son conocidos en cánceres humanos comunes tales como de cuello uterino, próstata, mama, colon, vejiga, estómago y pulmón. La metilación diferencial puede tener un papel central en el desarrollo y el resultado de la mayoría de los tumores malignos humanos. El advenimiento de la secuenciación profunda representa una gran promesa para epigenómica, con herramientas bioinformáticas listas para revelar un gran número de nuevos objetivos para el pronóstico y la intervención terapéutica<sup>14</sup>.

## Hipermetilación del ADN

En el cáncer hay un número de genes con hipermetilación aberrante que se asocian con la recurrencia de la enfermedad. Es evidente que la hipermetilación aberrante inactiva los genes relacionados con el control del ciclo celular, apoptosis y la reparación del ADN (por ejemplo, la pérdida de expresión *MLH1* tiene un papel importante en la carcinogénesis, estos hallazgos sirven como enfoques para la prevención, el diagnóstico, la evaluación de riesgos y el tratamiento de la enfermedad). Los análisis para la detección tienen alta sensibilidad para la identificación de las células cancerosas en muestras de esputo, sangre y biopsia. Hay muchos intentos de utilizar inhibidores de la metilación como agentes contra esta patología, y las anomalías epigenéticas útiles como biomarcadores de la sensibilidad a los fármacos contra el cáncer, para identificar las características biológicas de las células tumorales y así determinar las mejores opciones de tratamiento basadas en la hipermetilación. Por

ejemplo, la hipermetilación aberrante del gen *CHFR* se correlaciona con la sensibilidad celular a los inhibidores de microtúbulos, esto puede ser útil en el tratamiento de cáncer endometrial tipo I. Un objetivo primordial de la epigenética es identificar el tipo de metilación hereditaria responsable del cáncer para mejorar el diagnóstico y el tratamiento basado en el control de la metilación<sup>15</sup>.

## Epigenética en algunos tipos de cáncer

### Cáncer de pulmón

Varios estudios han demostrado que la metilación de los genes supresores de tumores conduce a la expresión inactivación de genes y presenta un importante mecanismo de desarrollo de tumores. PR (PRDI-BF1 y RIZ) las proteínas de dominio PR (PRDI-BF1 y RIZ) denominadas PRDM, son una familia de factores de transcripción de tipo Kruppel, de los cuales 17 son conocidos actualmente en el cuerpo humano. La evidencia actual sugiere que los miembros de la familia PRDM juegan un papel importante en la diferenciación celular y transformación maligna, ya que actúan como supresores de tumores. Para esto, la sustancia 5-aza-2-dC reduce la metilación de genes de PRDM2, PRDM5 y PRDM16 en las líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón A549 y HTB-182, disminuyendo subsecuentemente su crecimiento. En la línea de carcinoma de células escamosas de pulmón SK-MES-1, este medicamento también ha sido probado con los mismos resultados<sup>16</sup>. Consistentemente, 5-aza-2dC aumenta los niveles de mARN y expresión de las proteínas de PRDM2, PRDM5 y PRDM16<sup>17</sup>.

### Cáncer gástrico

En el cáncer gástrico, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una causa de la acumulación de la metilación en la mucosa aparentemente normal. Además la infección por el virus de Epstein-Barr es otro inductor de metilación, que conduce a cáncer gástrico<sup>18</sup>.

### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es muy heterogéneo, éste implica varias vías moleculares. Además, también se ha evaluado que la detección de metilación de ADN para el diagnóstico y pronóstico<sup>19</sup>. La metilación aberrante del ADN es una alteración epigenómica común en esta carcinogénesis. En la carcinogénesis colorrectal, la acumulación de altos niveles de metilación en combinación con la mutación *BRAF* son característicos<sup>18</sup>. Las modificaciones de histonas en el CCR son acetilación/desacetilación y metilación/desmetilación de lisina y arginina, residuos dentro de las colas de las histonas. Si bien, la dimetilación y trimetilación de la lisina de la histona H3 (H3K4me2/me3) y acetilación de los aminoácidos de H3/H4 (H3K9ac y H4K9Ac) constituyen marcas transcripcionalmente activas, promotores de genes transcripcionalmente inactivos se caracterizan frecuentemente por trimetilación de la lisina 9 y 27 de la histona H3 (H3K9me3 y H3K27me3). Estas modificaciones de las histonas bivalentes están mediadas por represores transcripcionales, las proteínas del grupo Polycomb (PRC) son instrumentales en el silenciamiento de un grupo específico de genes supresores de

tumores en cánceres humanos. Dos complejos represivos PRC multiméricos, PRC1 y PRC2, pueden silenciar los genes, ya sea de forma independiente o sinérgica. El complejo PRC2 es responsable de iniciar la metilación de la histona H3 (H3K27me2/3) a través de sus subunidades enzimáticas EZH1 y EZH2, mientras que el complejo PRC1 está involucrado en el mantenimiento del silenciamiento de H3K27me2/3, así como la posterior monoubiquitinación de la Lys 119 en la histona H2A (H2AK119ub) a través de la RING1A ubiquitina ligasa RING1A y RING1B. Mientras que el núcleo del complejo multimérico PRC2 se compone de 4 componentes EZH1/2, SUZ12, EED y RbAp46/48 (o RBBP7/4), pero la composición de complejos PRC1 es más variable con sólo 2 componentes comunes básicos: RING1A/B, junto con IMC1, HPC/CBX, HPH y YY1. El silenciamiento transcripcional mediado por PRC, se ha planteado la hipótesis de que juega un papel en el CCR, debido a que muchos genes que están frecuentemente hipermetilados en el CCR son objetivos del grupo PRC. Ambas proteínas PRC1 y PRC2 interactúan con las metiltransferasas de ADN (DNMT1 y DNMT3b), se establece un papel clave potencial de estas proteínas en la catálisis de la metilación asociada al silenciamiento transcripcional de genes diana en las células cancerosas. También, EZH2 se sobreexpresa frecuentemente en los CCR y predice una mejor supervivencia libre de recurrencia en pacientes con CCR. Además, el agotamiento intracelular de EZH2 induce la detención del ciclo celular, inhibe el crecimiento celular de células de CCR y conduce a la reducción de la expresión de varios genes asociados con el cáncer implicados en la proliferación o invasión incluyendo Dag1 (codifica a distroglicano), MageD1 (familia de antígenos del melanoma D1), SDC1, TIMP2 y Tob1<sup>1,18</sup>.

En el CCR la deficiencia de folato (vitamina B9) puede causar carcinogénesis por medio de la inducción a hipermetilación de genes específicos y la hipometilación global de genoma<sup>20</sup>. La pérdida de *imprinting* (LOI) implica pérdida del patrón normal de expresión de un alelo parental específico, y en el cáncer conduce a la activación de genes impresos de promoción del crecimiento tales como el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF2), así como también el silenciamiento de genes supresores de tumores tales como p57<sup>KIP2</sup> y ARH1. La LOI se puede producir en la mucosa colónica de los pacientes con CCR en sus tumores. Las alteraciones epigenéticas son simplemente consecuencias finales de la neoplasia. Esta LOI es vinculada a los casos que muestran inestabilidad de microsatélites (MSI) en los tumores<sup>21</sup>.

Este tipo de cáncer ha sido usado ampliamente como modelo para investigar la expresión génica aberrante. La radiación ionizante (IR) y otros agentes cancerígenos inducen a cambios en la expresión génica, interrupción de la detención del ciclo celular y apoptótica *in vitro* e *in vivo*<sup>22</sup>, y de alguna manera servirá para estudiar en más detalle los cambios epigenéticos implicados.

### Cáncer próstata

El cáncer de próstata (CaP) es una de las neoplasias humanas más comunes, surge a través de alteraciones genéticas y epigenéticas. Estas alteraciones epigenéticas proporcionan valiosas herramientas para el manejo de pacientes con CaP y se busca usarlos como blanco de los compuestos farmacológicos que reviertan la neoplasia. El potencial de los

cambios epigenéticos en el CaP requiere una mayor exploración y validación para permitir la traducción a la clínica<sup>23</sup>. Shaikhibrahim et al. (2013)<sup>24</sup> ha determinado genes relacionados con procesos epigenéticos tanto en tejidos y líneas celulares metastásicas de CaP. En tumores moderadamente diferenciados los genes *TDRD1*, *IGF2*, *DICER1*, *ADARB1*, *HILS1*, *GLMN* y *TRIM27* se sobreexpresan, mientras que *TNR-C6A* y *DGCR8* están poco regulados. Pero en tumores pobremente diferenciados, *TDRD1*, *ADARB* y *RBM3* están sobreexpresados y *DGCR8*, *PIWIL2*, *BC069781* poco regulados.

En el cáncer, la acetilación de histonas se correlaciona con la activación transcripcional y la desacetilación de histonas está relacionada con el silenciamiento de genes. Por ejemplo en el CaP, el nivel de la histona H3 acetilada (H3Ac) aumenta la expresión tanto del antígeno específico de próstata (APE) potenciador y promotor tras el tratamiento con andrógenos (AR), en paralelo con la acumulación de los niveles de ARNm de APE en la línea celular de CaP LNCaP. El tratamiento a las células LNCaP con un inhibidor de histona desacetilasa tricostatina (TSA), promueve la ARN polimerasa II y la estabilidad de H3Ac en regiones reguladoras de APE para aumentar la transcripción de AR. La acetilación de la histonas está mediado por histona acetiltransferasas (HAT), varios de los cuales han sido caracterizados como co-activadores de AR. Por ejemplo, la CBP y P300 (KAT3A y KAT3B) son reclutados para las regiones reguladoras de APE después del tratamiento de AR y aumentan la transcripción mediada por AR en las células LNCaP<sup>9,25</sup>.

En contraste con la acetilación de histonas, la metilación de las histonas en la arginina y la lisina se asocia, ya sea con la activación o represión de genes. En el caso de la mono, di y trimetilación de H3K9 (H3K9me1, H3K9me2 y H3K9me3), se relaciona con la represión de los genes diana de AR en las células LNCaP. Por el contrario, la mono y dimetilación de H3K4 (H3K4me1 y H3K4me2) están asociada con la activación de genes mediada por AR en líneas celulares y tejidos CRPC<sup>10,25-28</sup>.

El carcinoma de próstata se caracteriza por el silenciamiento del gen de la glutatión S-transferasa de clase P1 (GSTP1), que codifica una enzima desintoxicante. El silenciamiento de GSTP1 se produce en la gran mayoría de los casos de alto grado de neoplasia intraepitelial prostática (NIP)<sup>25</sup>. El silenciamiento epigenético del gen de GSTP1 (> 90%) es una alteración común en el CaP<sup>26</sup>.

Los depsipéptidos tienen un papel muy importante en la reversión de la hipermetilación del ADN y las modificaciones de histonas represivas (reducción de H3K9me2/3 y H3K27me2/3; aumento de H3K18Ac), induciendo con ello la re-expresión de ARNm de GSTP1, también participa en la inducción a la apoptosis en líneas celulares de CaP (no detiene el ciclo celular).

Se han hecho esfuerzos dirigidos a la metiltransferasa del ADN y las histonas deacetilasas (HDACs) en el CaP y otros tumores sólidos, pero no han tenido el éxito que se vio en las neoplasias hematológicas. Los agentes orales, menos tóxicos, y más específicas se están desarrollando en los tumores sólidos, incluyendo CaP. Las combinaciones de agentes epigenéticos solos o con un agente dirigido, como inhibidores de la señalización del receptor de AR son enfoques prometedores<sup>27</sup>.

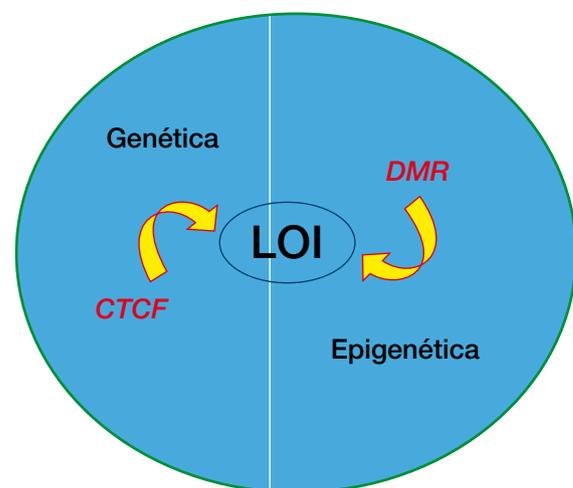
Los mecanismos epigenéticos, especialmente la metilación del ADN diferencial a regiones de control de *imprinting* (denominadas DMR's) (fig. 2), normalmente garantizan la

expresión exclusiva de los genes improntados de un alelo parental específico. Hay una expresión disminuida de manera significativa de *PLAGL1/ZAC1*, *MEG3*, *NDN*, *CDKN1C*, *IGF2* y *H19*, sin embargo *LIT1* se sobreexpresa significativamente. El gen *PPP1R9A*, se sobreexpresa fuertemente, bialélicamente en tejidos prostáticos benignos y cancerosos. La expresión de muchos de estos genes se correlaciona fuertemente, lo que sugiere una coregulación, similar a lo que se ha reportado en ratones. Esto indica que un grupo de genes impresos coordinadamente se desregulan en los CaP, independientemente de los cambios de metilación del ADN<sup>28</sup>.

Desregulación epigenética comprende la hipermetilación y hipometilación del ADN, la sobreexpresión del potenciador de homólogo Zeste 2 (EZH2) y patrones alterados de modificaciones de las histonas. Estos mecanismos aseguran la expresión monoalélica específica de los padres de al menos 62 genes impresos. Aunque es, por tanto, tentador especular que la desregulación epigenética puede extenderse a los genes impresos, los cambios de expresión en CaP sólo están bien documentados para el factor de crecimiento insulínico tipo 2 (*IGF2*). Los estudios de la literatura y la base de datos sobre los genes impresos en el CaP sugieren que la expresión de mayoría de los genes impresos se mantiene sin cambios, a pesar de las perturbaciones globales en mecanismos epigenéticos. En lugar de ello, los cambios genéticos y epigenéticos selectivos parecen conducir a la inactivación de una subred de genes impresos, lo que podría funcionar en la próstata para limitar el crecimiento celular inducida a través de la vía PI3K/Akt, modular las respuestas de AR y regular la diferenciación<sup>29</sup>.

## Cáncer de mama

Aunque el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, es un reto caracterizar y tratar, la reciente explosión de la investigación genética y epigenética. Los *miARN-12b*,



**Figura 2** La interrelación de la genética y la epigenética del cáncer. La pérdida de *imprinting* podría ser causada por la alteración genética de CTCF (factor vinculante a CTCC) o por metilación alterada de las regiones diferencialmente metiladas (DMR).

*miARN-145*, *miARN-21*, y *miARN-155* significativamente son reducidos en su actividad de expresión génica en múltiples subtipos de cáncer de mama<sup>30</sup>.

Se sabe que el TGF- $\beta$  es necesario para la transición epitelial-mesénquimal, y se expresa durante las primeras etapas de la metástasis. Sin embargo, en las células de cáncer de ovario en etapa IV, se observó que el TGF- $\beta$  fue silenciado por metilación. Debido a que el TGF- $\beta$  es también conocido por la inhibición del crecimiento, es natural que cuando finaliza el progreso y la diferenciación de las células metastásicas, necesita un rápido crecimiento e invasión, entonces la expresión de TGF- $\beta$  debe ser disminuida. De esta manera, se requiere el TGF- $\beta$  durante las etapas iniciales de la metástasis para poder promover la diferenciación, pero debe ser disminuida su expresión durante las etapas posteriores de la metástasis para reducir la inhibición del crecimiento. La doble función de TGF- $\beta$  es la evidencia de que los diferentes niveles de metilación como la progresión de la metástasis, proporcionan información importante sobre un nuevo blanco terapéutico<sup>30</sup>.

Los patrones de metilación aberrante del ADN son asociados con muchos tipos de cáncer. La hipermetilación de los genes supresores de tumores (TSG's) conduce a la inactivación transcripcional, seguida por el silenciamiento de genes y carcinogénesis. En la última década también se ha descubierto que los microARNs (miRNA), ARNs endógenos no codificantes con 19 y 25 nucleótidos juegan un importante rol en varios procesos celulares, incluyendo el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, que contribuyen al desarrollo y progresión de cáncer. Por otra parte, los recientes estudios reportaron que los miARN están involucrados en los cambios en la metilación del ADN. Los cambios genéticos tales como las mutaciones o deleciones se traduce en permanente pérdida de expresión de ciertos genes, mientras que los cambios epigenéticos son a menudo reversibles. La hipermetilación reversible del silenciamiento de TSCs o miRNAs está cada vez más orientada a terapia y prevención del cáncer. Sin embargo, estos retos son particularmente atractivos porque los inhibidores de la inhibición de la metilación del ADN son considerablemente menos tóxicos en los tejidos no cancerosos comparados con otros medicamentos anticancerígenos. El 5-aza-2'-deoxicitidina (DAC), ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés, FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemia; ya que DAC es uno de los nucleótidos análogos que es activado vía fosforilación por las quinasa de deoxicitidina y es incorporado en el ADN, dando como resultado el agotamiento de la actividad de la metiltransferasa y la desmetilación del ADN<sup>31</sup>.

Las antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubina, etc.) son la clase más importante de medicamentos contra el cáncer de mama. Sin embargo, las ventajas terapéuticas se ven afectadas significativamente por la cardiotoxicidad potencialmente mortal y otros efectos secundarios letales. La cardiotoxicidad causada por la doxorrubicina es dependiente de la dosis y acumulativa. La administración repetida de este medicamento origina resistencia por ciertas células dentro de la neoplasia. Una vez que desarrollan resistencia a los medicamentos, estos se vuelven ineficaces a las dosis tolerables habituales. Es por eso que se ha propuesto el efecto altamente sinérgico del tratamiento

secuencial con los fármacos anticáncer y epigenéticos (decitabina, DAC; un agente desmetilador y el ácido hidroxámico suberoilánilida [SAHA]; un inhibidor de desacetilación de histonas) para superar la resistencia a fármacos en las células de cáncer de mama; en éste existe mediación por la activación de la expresión del gen *p21* que conduce a la detención del ciclo G2/M en un 90%<sup>32</sup>.

## Perspectivas

Alteraciones epigenéticas, tales como modificaciones en los patrones de metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de las colas de las histonas, son fácilmente reversibles por "fármacos" epigenéticos tales como inhibidores de transferasas e inhibidores desacetilasas de histonas. Dado que las alteraciones epigenéticas en las células de cáncer afectan a prácticamente todos los caminos celulares que se han asociado a la tumorigénesis, no es sorprendente que los fármacos epigenéticos muestren actividades pleiotrópicas, capaces de restaurar de forma concomitante la expresión defectuosa de genes implicados en el control del ciclo celular, apoptosis, señalización celular, invasión de células tumorales y metástasis, angiogénesis y reconocimiento inmunológico<sup>33</sup>.

Las terapias epigenéticas pueden jugar un papel destacado en el futuro tratamiento de los tumores sólidos. Esta posibilidad se basa en la eficacia clínica de los medicamentos existentes en el tratamiento de neoplasias hematopoyéticas definidas, junto con nuevos datos prometedores de los estudios preclínicos y clínicos que examinan estos agentes en los tumores sólidos. Se sugiere que los fármacos actuales representan un enfoque terapéutico específico para la reprogramación de las células de tumores sólidos, una estrategia que debe ser perseguida con la explosión en el conocimiento sobre las bases moleculares del epigenoma de células no cancerosas y cancerosas<sup>34</sup>.

En los linfomas no Hodgkin (LNH) comprenden un grupo grande y diverso de tumores de origen de los linfocitos, con características moleculares heterogéneas y manifestaciones clínicas. Las terapias actuales se basan en la quimioterapia estándar, inmunoterapia, radioterapia o trasplante de células madre. El descubrimiento de las mutaciones recurrentes en las enzimas que participan en mecanismos epigenéticos, proporciona a los investigadores una base para desarrollar nuevos inhibidores dirigidos a estas enzimas. Varios estudios clínicos y preclínicos han demostrado la eficacia de los fármacos epigenéticos en tratamiento para el LNH y algunos inhibidores específicos que ya han sido aprobados para el uso clínico tales como los inhibidores de DNMT (5-aza-citidina, Vidaza®; 5-aza-deoxicitidina, Dacogen®), inhibidores de HDAC (vorinostat, Zolinza®; romidepsin, Istodax®), inhibidores de HMT, inhibidores BRD (JQ1 dirigida a las proteínas BET de este grupo; está en fase preclínica)<sup>35</sup>.

Se ha creado un repositorio de información sobre epigenómica en el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) para acceso al público ([www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics)), en donde se podrán revisar los últimos avances en este campo de investigación<sup>36</sup>.

Los patrones de expresión de miARNs se pueden asociar con algunas neoplasias, pero se necesitan estudios adicionales para desarrollar marcadores de diagnóstico y pronóstico

muy seguros. Las áreas de la investigación del cáncer (la epigenética, el metabolismo y la vía mTOR, la muerte celular y el sistema inmunológico, la oncología clínica), servirán en un futuro para discutir la aplicación de la epigenética en medicina personalizada del cáncer<sup>37</sup>.

## Terapia epigenética

A diferencia de los cambios genéticos, que son esencialmente fijos, los cambios epigenéticos son intrínsecamente reversibles, y una alteración de la expresión de genes puede activar y desactivar la célula. Esto los hace candidatos atractivos para la intervención terapéutica. Además, existe evidencia creciente que apoya la hipótesis de que las alteraciones epigenéticas pueden ser una fuerza impulsora de resistencia a los medicamentos en el cáncer humano, un fenómeno que se ha reportado en muchos tumores sólidos, incluyendo células de CCR. En consecuencia, 2 clases de compuestos químicos que incluyen los inhibidores de DNMT y HDAC han sido objeto de importantes investigaciones preclínicas y se prueban actualmente para la eficacia en el tratamiento de diversos cánceres humanos en varios ensayos clínicos. Por ejemplo, los medicamentos desmetilantes de ADN 5-azacitidina y 5-aza-2'-deoxycitidine (decitabina), ya se utilizan clínicamente para diversos tumores malignos humanos, incluyendo el síndrome mielodisplásico. Estos fármacos actúan a través de su capacidad de incorporarse en el ADN y actuar mediante la prevención de la resolución de una reacción covalente intermedia que atrape e inactive a DNMT, dando como resultado el rápido agotamiento de DNMT y desmetilación concomitante con la replicación del ADN en su curso normal. Estos medicamentos tienen potentes actividades *in vitro* y algunas respuestas se alcanzan clínicamente, pero la actividad de desmetilación es no específica y las toxicidades son considerables<sup>38</sup>.

Siete clases de inhibidores de la HDAC han sido desarrollados hasta el momento. La inhibición de estas enzimas lleva a la acetilación de las histonas, que es seguido por una serie de procesos celulares que impactan al crecimiento celular y promueven la tumorigénesis. El medicamento vorinostat también se ha utilizado clínicamente, pero las HDAC son abundantes, y sus papeles terapéuticos en el cáncer aún no se comprenden del todo. Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el vorinostat puede regular a la baja la expresión de la timidilato sintasa en el nivel de transcripción, originando la actividad antitumoral sinérgica cuando se combina con 5-FU en las células de CCR. Dada la estrecha colaboración entre la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas para inhibir la transcripción de los genes supresores de tumores, otra estrategia es combinar los inhibidores de HDAC y DNMT, lo que podría tener un efecto más sinérgico en desmetilar genes epigenéticamente silenciados. El tratamiento de combinación con 5-azacitidina y ácido valproico en un ensayo clínico de fase 1 de los pacientes con tumores sólidos refractarios (incluyendo CCR), dio lugar a una disminución significativa en la metilación del ADN total e induce a la desacetilación de histonas con una enfermedad estable que dura hasta 12 meses en un subconjunto de pacientes<sup>38-40</sup>.

Aunque esto es actualmente un campo emergente, dada la ubicuidad de la hipermetilación en un subconjunto de

CCR, la oportunidad de descubrir el uso adecuado de estos fármacos en esta enfermedad es evidente. El desafío será encontrar modificadores epigenéticos eficientes contra tumores sólidos, y otros. Además, hay varios agentes de origen natural "botánicos" tales como curcumina y ácido boswélico que son probablemente seguros (porque se han utilizado durante siglos como especias de alimentos), y estos pueden ser útiles como agentes que previenen el cáncer o como adyuvantes a la quimioterapia convencional. Los ensayos clínicos están estudiando la seguridad y eficacia de diversos fármacos epigenéticos individualmente y en combinación con los fármacos quimioterapéuticos, los cuales revelarán su verdadero potencial clínico. Los autores especulan que las terapias epigenéticas en una variedad de escenarios están al borde de entrar a tallar para la aplicación conjunta con otras terapias actuales.

## Conclusión

La complejidad del genoma está regulada por mecanismos epigenéticos heredables, que proporcionan la base para la diferenciación, el desarrollo y la homeostasis celular. La evidencia sugiere que en el cáncer aparece una variedad de cambios epigenéticos, que se producen en las primeras etapas de la enfermedad y mutaciones genéticas paralelas. Los cambios de la metilación del ADN pueden servir como marcadores de diagnóstico, pronóstico y como blancos terapéuticos. La reversibilidad de los cambios epigenéticos hace que sea posible tratar algunos tipos de cáncer con inhibidores de metiltransferasa de ADN e inhibidores de histona desacetilasa. Sin embargo, los agentes demetiladores disponibles son globalmente eficaces.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;143(6):1442-1460.e1
2. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour* 1942;1:18-20.
3. Koturbash I, Beland FA, Pogribny IP. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis--a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicol Mech Methods* 2011;21(4):289-297.
4. Herceg Z, Lambert MP, van Veldhoven K, et al. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis* 2013;34(9):1955-1967.
5. Santini V, Gozzini A, Ferrari G. Histone deacetylase inhibitors: molecular and biological activity as a premise to clinical application. *Curr Drug Metab* 2007;8(4):383-393.
6. Hassler MR, Egger G. Epigenomics of cancer - emerging new concepts. *Biochimie* 2012;94(11):2219-2230.
7. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 2012;22(1):9-20.

8. Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;754:215-232.
9. Waldmann T, Schneider R. Targeting histone modifications--epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2013;25(2):184-189.
10. Chen Z, Wang L, Wang Q, et al. Histone modifications and chromatin organization in prostate cancer. *Epigenomics* 2010;2(4):551-560.
11. Zhu X, He F, Zeng H, et al. Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia. *Nat Genet* 2014;46(3):287-293.
12. Lokody I. Epigenetics: histone methyltransferase mutations promote leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2014;14(4):214-215.
13. Trimarchi MP, Mouangsavanh M, Huang TH. Cancer epigenetics: a perspective on the role of DNA methylation in acquired endocrine resistance. *Chin J Cancer* 2011;30(11):749-756.
14. Lorincz AT. Cancer diagnostic classifiers based on quantitative DNA methylation. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14(3):293-305.
15. Muraki Y, Banno K, Yanokura M, et al. Epigenetic DNA hypermethylation: clinical applications in endometrial cancer (Review). *Oncol Rep* 2009;22(5):967-972.
16. Tan SX, Hu RC, Liu JJ, et al. Methylation of PRDM2, PRDM5 and PRDM16 genes in lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):2305-2311.
17. Tan SX, Hu RC, Tan YL, et al. Promoter methylation-mediated downregulation of PRDM5 contributes to the development of lung squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(5):4509-4516.
18. Kaneda A, Matsusaka K, Sakai E, et al. DNA methylation accumulation and its predetermination of future cancer phenotypes. *J Biochem* 2014. mvu038.
19. Sakai E, Nakajima A, Kaneda A. Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development. *World J Gastroenterol* 2014;20(4):978-987.
20. Jia Y, Guo M. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Chin J Cancer* 2013;32(1):21-30.
21. Feinberg AP. Cancer epigenetics takes center stage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(2):392-394.
22. Kim JG, Park MT, Heo K, et al. Epigenetics meets radiation biology as a new approach in cancer treatment. *Int J Mol Sci* 2013;14(7):15059-15073.
23. Jerónimo C, Bastian PJ, Bjartell A, et al. Epigenetics in prostate cancer: biologic and clinical relevance. *Eur Urol* 2011;60(4):753-766.
24. Shaikhibrahim Z, Lindstrot A, Ochsenfahrt J, et al. Epigenetics-related genes in prostate cancer: expression profile in prostate cancer tissues, androgen-sensitive and -insensitive cell lines. *Int J Mol Med* 2013;31(1):21-25.
25. Meiers I, Shanks JH, Bostwick DG. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology* 2007;39(3):299-304.
26. Henrique R, Jerónimo C. Molecular detection of prostate cancer: a role for GSTP1 hypermethylation. *Eur Urol* 2004;46(5):660-669.
27. Lin J, Wang C, Kelly WK. Targeting epigenetics for the treatment of prostate cancer: recent progress and future directions. *Semin Oncol* 2013;40(3):393-401.
28. Ribarska T, Goering W, Droop J, et al. Dereglulation of an imprinted gene network in prostate cancer. *Epigenetics* 2014;9(5).
29. Ribarska T, Bastian KM, Koch A, et al. Specific changes in the expression of imprinted genes in prostate cancer-implications for cancer progression and epigenetic regulation. *Asian J Androl* 2012;14(3):436-450.
30. Byler S, Goldgar S, Heerboth S, et al. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy. *Anticancer Res* 2014;34(3):1071-1077.
31. Radpour R, Barekati Z, Kohler C, et al. Integrated epigenetics of human breast cancer: synoptic investigation of targeted genes, microRNAs and proteins upon demethylation treatment. *PLoS One* 2011;6(11):e27355.
32. Vijayaraghavalu S, Dermawan JK, Cheriya V, et al. Highly synergistic effect of sequential treatment with epigenetic and anticancer drugs to overcome drug resistance in breast cancer cells is mediated via activation of p21 gene expression leading to G2/M cycle arrest. *Mol Pharm* 2013;10(1):337-352.
33. Sigalotti L, Fratta E, Coral S, et al. Epigenetic drugs as pleiotropic agents in cancer treatment: biomolecular aspects and clinical applications. *J Cell Physiol* 2007;212(2):330-344.
34. Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest* 2014;124(1):56-63.
35. Hassler MR, Schiefer AI, Egger G. Combating the epigenome: epigenetic drugs against non-Hodgkin's lymphoma. *Epigenomics* 2013;5(4):397-415.
36. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol* 2013;189(3):1110-1116.
37. Muñoz-Pinedo C, González-Suárez E, Portela A, et al. Exploiting tumor vulnerabilities: epigenetics, cancer metabolism and the mTOR pathway in the era of personalized medicine. *Cancer Res* 2013;73(14):4185-4189.
38. Garcia-Manero G. Demethylating agents in myeloid malignancies. *Curr Opin Oncol* 2008;20:705-710.
39. Hauptstock V, Kuriakose S, Schmidt D, et al. Glutathione-S-transferase pi 1 (GSTP1) gene silencing in prostate cancer cells is reversed by the histone deacetylase inhibitor depsipeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412(4):606-611.
40. Pogribny IP. Epigenetic events in tumorigenesis: putting the pieces together. *Exp Oncol* 2010;32(3):132-136.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Terapia antitumoral con el uso de cannabinoides, un descubrimiento que podría cambiar la evolución del cáncer

Mario Zúñiga-Ayala<sup>a,\*</sup> y Alberto López-Ávila<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Estudiante de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México D.F., México

<sup>b</sup>Jefatura de Neurofisiología de la Percepción, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Cannabinoide;  
Cáncer; Terapia  
antitumoral;  
Endocannabinoide;  
México.

**Resumen** El objetivo de esta revisión es comprobar la posibilidad y plausibilidad de utilizar fármacos selectivos de receptores cannabinoides (CB) como antitumorales, dado que las células neoplásicas presentan una expresión alterada de estos ligandos. Partiendo del estudio del sistema endocannabinoide (SEC) y su relevancia como modulador homeostático en distintas funciones cerebrales superiores o cognitivas, se iniciaron diversas líneas de investigación relacionadas con los mecanismos de acción y los receptores celulares CB tipo 1 y 2. Se ha demostrado que fármacos agonistas (*cannabiméticos*) de los receptores CB son capaces de inhibir la mitosis de células carcinógenas. Múltiples estudios en distintas neoplasias, donde se realizan xenotrasplantes a ratas con células tumorales de humano, demuestran una disminución en su crecimiento celular, efecto dosis-dependiente, así como en la viabilidad de las células carcinógenas. Resulta totalmente alentador el estudiar más a fondo esta nueva aproximación terapéutica contra el cáncer, el impacto que podría tener implementa terapias sinérgicas basadas en cannabinoides y quimioterapia contra las neoplasias más prevalentes en el mundo, podría ofrecer un tratamiento más completo. Se abordan las neoplasias sensibles a esta terapia, el estado del SEC en el cáncer, los efectos adversos de los cannabinoides contra el cáncer, así como los estudios más relevantes que justifican esta nueva aproximación terapéutica contra el cáncer.

### KEYWORDS

Cannabinoid; Cancer;  
Anti-Tumor therapy;  
Endocannabinoid;  
Mexico.

**Anti-tumor therapy with the use of cannabinoids, a discovery that could change the evolution of cancer**

**Abstract** The objective of this review is to check the possibility and plausibility of using selective cannabinoid agonists/antagonists as antitumor drugs, because the neoplastic cells have demonstrated an altered expression of these ligands. Based on the study of the endocannabinoid system and its relevance as a superior homeostatic modulator in different brain functions

\* Autor para correspondencia: Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Fuentes N° 17 (esq. Av. San Fernando), Colonia Tlalpan, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: (55) 5914 9162. Celular: (664) 4061047. Correo electrónico: zuniga\_mario@live.com (Mario Zúñiga-Ayala).

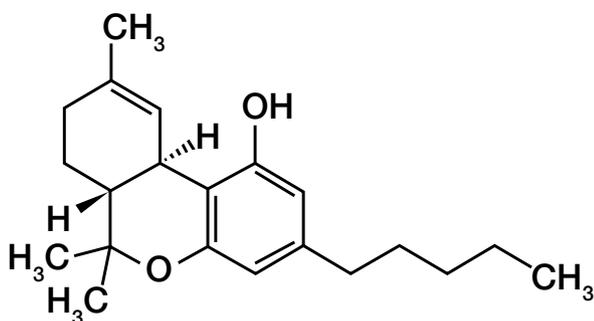
or cognitive ones, various lines of research started studying the mechanisms of action and cellular response of the cannabinoid receptors type 1 and type 2. In this respect it has been shown that the cannabinoid receptor agonist drugs (cannabimimetic) are capable of inhibiting mitosis of cancer cells. Multiple studies in various cancer cells, where a xenotransplant is done in rats with tumor from human cells, they show a decrease in cell growth, dose-dependent effect, thus as on the viability of cancer cells. Is completely encouraging to study more thoroughly this new therapeutic approach against cancer, the impact that might have to deploy synergistic therapies based on cannabinoids and chemotherapy against the most prevalent malignancies in the world, could offer a more complete treatment. This review checks the neoplasm that are sensitive to be treated with cannabinoids, the endocannabinoid system in cancer, the adverse effects of the cannabinoids in cancer, and the most relevant studies that justify this new therapeutic approach against cancer.

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

## Introducción

Desde hace tiempo, la *Cannabis sativa* y sus componentes activos han despertado mucho interés en el campo de la investigación, naciendo del hambre por conocimiento, se empezó a cuestionar los mecanismos por los cuales el fumar esta sustancia producía efectos psicoactivos en los seres humanos, así como efectos anecdóticos de sus consumidores, sin duda, el nuevo enfoque mundial en cuanto a la legalización de esta droga ha despertado y permitido a los científicos y la comunidad médica tener un mejor entendimiento de esta sustancia en su comportamiento, como quizás el descubrimiento más interesante y poco conocido en la actualidad.

En 1964, se descubre el  $\Delta^9$ -THC (tetrahidrocannabinol) (fig. 1) componente principal de la *Cannabis sativa*<sup>1</sup>, de aquí nació el interés por buscar los mecanismos fisiológicos de esta sustancia en el compartimento humano, posteriormente se identifican los receptores celulares sensibles a  $\Delta^9$ -THC, los receptores a cannabinoides tipo 1 (CB1)<sup>2</sup> y tipo 2 (CB2). Más interesante fue el descubrimiento de 2 ligando naturales de estos CB, la anandamida (AEA)<sup>3</sup> (fig. 2) y 2-araquidonilglicerol, sin más, se estudió a detalle el proceso de síntesis, degradación y transportación de estos ligandos naturales, para así poder concluir con el descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEC).



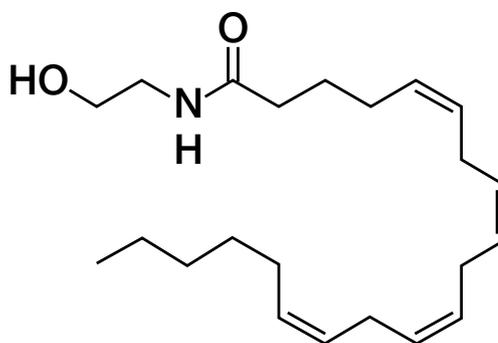
**Figura 1** Composición molecular del fitocannabinoide más abundante en la planta *Cannabis sativa*:  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC).

El estudio farmacológico de sustancias ‘cannabinoides’ que no producen efectos psicoactivos, ha creado una nueva línea terapéutica contra múltiples patologías. El objetivo de esta revisión es aclarar su implementación en la terapia antitumoral.

## El sistema endocannabinoide

Es impresionante describir la expresión que tiene el CB1 a nivel de sistema nervioso central<sup>4</sup>, resulta natural entender por qué el consumo de *Cannabis sativa* posee tan diversos efectos psicoactivos en el ser humano, sin dejar de lado que diversos mamíferos<sup>5</sup> también presentan estos CB y éste se halla conservado evolutivamente. Si bien no se entiende aún muy bien la fisiología o su relevancia como modulador homeostático, se han descrito diversos mecanismos celulares a nivel de membrana celular por los cuales el agonismo de los CB desencadena una serie de reacciones de segundo mensajero asociado a una proteína<sup>6</sup> G<sub>i/o</sub>. Mencionar que este tipo de receptores tienen una densidad de expresión muy alta en el cerebro, incluso mayor que receptores de GABA y glutamato<sup>4</sup>.

A continuación describiremos la bioquímica de este sistema, su síntesis, su mecanismo de acción y degradación, para entender los efectos postagonismo de los receptores CB1,



**Figura 2** Composición molecular del endocannabinoide más potente del ser humano: Anandamida.

CB2 y su relación con la carcinogénesis; con especial interés en la AEA, el endocannabinoide más estudiado hasta ahora.

Los endocannabinoideos son precursores fosfolipídicos de la membrana celular<sup>7</sup>, la AEA, se forma de la biosíntesis de 2 productos, esta reacción es catalizada por la N-acetiltransferasa, ubicada en la membrana celular, esta enzima mueve el ácido araquidónico de la fosfatidilcolina a la cabeza polar de la fosfatidiletanolamina, esto forma el precursor de la AEA, N-araquidonil-etanolamina (NAPE), éste se mantiene en la membrana hasta que como último paso, la fosfolipasa D, termina por catalizar el precursor y producir el endocannabinoide AEA, esta enzima es considerada de la familia de las metalohidrolasas de zinc, la cual se ve activada por una despolarización de la membrana o por la activación de receptores de membrana de glutamato (NMDA), receptores metabotrópicos de algunos neurotransmisores como dopamina o acetil-colina<sup>6</sup>. Por último hablaremos del proceso de captación y degradación del endocannabinoide, las cantidades liberadas de éstos, están controladas estrechamente por 2 mecanismos, uno es la captación de la célula y otro por hidrólisis de una enzima, el primero, describe un transporte intermembrana, el cual ha sido denominado transportador de anandamida.

Similar a otros receptores para la captación de lípidos, este receptor se puede saturar y algunas drogas lo inhiben, lo que puede terminar en un incremento en los niveles de AEA en el organismo. El otro mecanismo consiste en la hidrólisis por la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos, esta enzima se encuentra en gran densidad en el cerebro, esta enzima cataliza la descomposición de la AEA en ácido araquidónico y etanolamida.

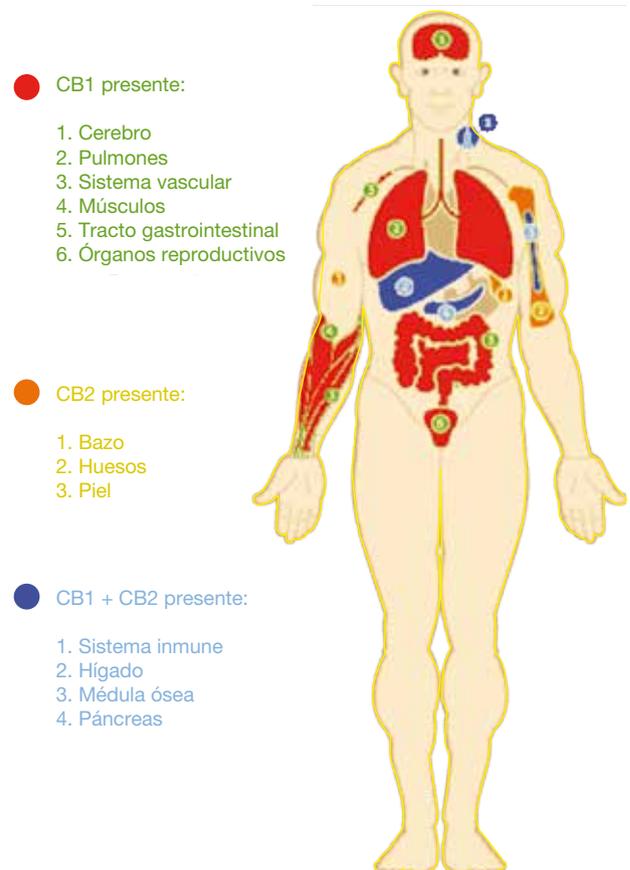
El mecanismo de acción de los endocannabinoideos ha sido descrito poco tiempo atrás<sup>6</sup>, sin embargo, los mecanismos intrínsecos de la activación de CB1 y CB2 son tan variados y complejos que aún falta por describir en su totalidad este efecto agonista.

La AEA tiene un agonismo parcial de CB1 y CB2, sin embargo, presenta más actividad frente a los CB1 que CB2. Los receptores CB1 y CB2 están acoplados a proteína  $G_{i-\alpha}$ , una vez en el receptor, los cannabinoideos activan el receptor con la consecuente inactivación de la adenilato ciclasa, lo cual regula los niveles de cAMP, terminando en la inhibición de los procesos de fosforilación dependientes de algunas proteínas quinasa, como la PKA, MPKA, entre otras reguladoras de la transcripción genética<sup>6</sup>.

Se ha descrito la presencia de receptores CB reguladores homeostáticos en todos los sistemas corporales (fig. 3), por lo cual su alteración se encuentra relacionada con diversas patologías, en nuestra revisión hablaremos de la carcinogénesis.

## Farmacología en el sistema endocannabinoide

Una vez que la ciencia logró descifrar la existencia de los receptores CB1 y CB2, estos fueron clonados y estudiados, dilucidando su conformación proteica y mística celular, se lograron crear fármacos que tuvieran un efecto ligando-agonista en estos receptores<sup>8</sup>. Actualmente contamos con herramientas farmacológicas que nos permiten agonizar de manera selectiva y no selectiva a los CB, asimismo podemos



**Figura 3** Presencia de receptores cannabinoideos reguladores homeostáticos en todos los sistemas corporales.

farmacológicamente aumentar o disminuir la degradación de los endocannabinoideos como la AEA.

¿Cuál sería el propósito de crear una nueva línea farmacológica que tuviera el mismo efecto de los endocannabinoideos? Partiendo del hecho que estos receptores controlan distintas vías celulares de señalización, la activación farmacológica selectiva de los mismos podría llegar a modular alteraciones de la célula y crear un beneficio terapéutico.

En la tabla 1 se ofrece una visión completa de los actuales fármacos que se encuentran en el mercado, cabe decir que estos agentes aún no han sido aprobados con fines terapéuticos, sino con fines experimentales.

Actualmente, existen estudios donde el agonismo de receptores CB con estos agentes cannabiméticos disminuye el tamaño tumoral, efecto que es revertido por el antagonismo de los mismos<sup>9</sup>, evidenciando la responsabilidad de los CB.

Otro punto interesante de aplicar fármacos derivados de CB, es que poseen un margen de seguridad bastante aceptable, es decir, los efectos adversos o no deseados ya se conocen. No es una sustancia nueva, pues su utilización es milenaria y se tiene bien documentado qué esperar tras su consumo, el mayor efecto no deseado podría ser el efecto psicoactivo que tiene el consumo agudo de *Cannabis*, en vista de esto, se aclara que los fármacos derivados exclusivamente de cannabidiol (CBD), el segundo cannabinoide más prevalente en los extractos de *Cannabis sativa*, poseen

**Tabla 1** Estos son los agentes farmacológicos comprobados que tienen un efecto sobre el sistema endocannabinoide. Estos compuestos presentan una farmacodinamia independiente y una farmacocinética única, convirtiéndolos en los posibles futuros agentes terapéuticos para tratar distintas patologías, una vez se compruebe su posible aplicación en el ser humano

Agentes farmacológicos	
Agonistas endógenos	Anandamida 2-Araquidonilglicerol
Agonista selectivo CB1	ACEA ACPA R- (+) Methanandamida
Agonista selectivo CB2	CB65 GP 1a GP 2a GW 405833 JWH-015 JWH-133 L-759, 656 L-759, 633
Agonistas no-selectivos	CP 55,940 HU-210 O-2545 WIN 55, 212-2 Bay 59-3070 $\Delta^9$ - Tetrahidrocannabinol
Antagonistas CB1	AM-251 AM-281 LY 320135
Antagonistas CB2	AM 630

CB: receptores cannabinoides

un agonismo inverso<sup>10</sup> exclusivo por los receptores CB, esto implica que no se activen los CB1, los responsables de los efectos psicoactivos en los pacientes.

A su vez, el uso experimental en modelos *in vivo*, demuestran pocos efectos tóxicos en células normales, mientras que las células cancerígenas sí se ven afectadas por la aplicación de la sustancia, induciendo su apoptosis, se menciona incluso un efecto protector en células normales ante el estrés oxidativo<sup>11</sup>.

Estas características, entre otras, confieren a la terapia basada en cannabinoides un espectro farmacológico muy seguro.

## El cáncer y su peso social en la actualidad

En nuestros tiempo, la fisiopatología de las neoplasias malignas ha sido muy bien descrita, mutaciones adquiridas en nuestro ADN, terminan por generar una célula defectuosa, donde sus mecanismos de replicación y proliferación se vuelven aberrantes. Una especie de célula *zombi*, cuyo único propósito es nutrirse de su hospedero. Este *zombi*, tiene la capacidad de generar su propia irrigación (angiogénesis), pues necesita mayor cantidad de oxígeno, igual va

aumentando de tamaño conforme adquiriere mayor número de mutaciones, peor aún, tiene la capacidad de viajar por nuestro sistema linfático y generar un tumor secundario (metástasis), o como nos gusta decirlo, infectar a una célula vecina convirtiéndola en un *zombi* más.

Sin duda, las enfermedades neoplásicas se han vuelto un problema de salud mundial, las últimas estadísticas oficiales que arrojan datos confiables o al menos estimados en cuanto a la incidencia y mortalidad de 27 neoplasias más prevalentes en 182 países, están actualizadas hasta el 2008 por la *International Agency for Research on Cancer*. En su estudio *Global Biology of Cancer 2008* (GLOBOCAN)<sup>12</sup> manifiesta la siguiente información: un total de 12.7 millones de casos nuevos al año de cáncer sin diferencia de sexo, alarmante las 7.6 millones de muertes responsables por el cáncer, a su vez, describen que el cáncer de pulmón sigue siendo la neoplasia más común en el mundo, tanto en incidencia (1.6 millones, 12.7%) como en mortalidad (1.4 millones, 18.2%), el segundo en incidencia es el cáncer de mama (1.4 millones, 10.9%), pero ésta es la quinta causa de muerte por cáncer (458,000, 6.1%), el tercero en incidencia es el colorrectal (1.2 millones).

Sin quitarle relevancia a las estadísticas epidemiológicas del cáncer, es importante recordar que la población mundial se está haciendo más anciana, es decir, el mundo se está preparando para tener más casos de cáncer, conforme la esperanza de vida aumenta, las posibilidades de presentar neoplasias también se incrementan. Esto definitivamente conlleva un desequilibrio para todas las familias, pues es bien sabido por la comunidad científica que muchas veces el cáncer se origina sin ningún tipo de antecedente familiar o exposición a factores de riesgo, éste sólo ocurre.

Ahora bien, en la actualidad cuando un paciente es diagnosticado con cáncer, ocurre en efecto dominó lo siguiente: se le notifica a éste de su condición, se le explican las posibles causas de su enfermedad, se le estadifica en cuanto al avance de su neoplasia y por último, se le platica sobre el tratamiento que recibirá. Estamos hablando de la quimioterapia y radioterapia, por no decir que la cirugía oncológica muchas veces es indicada demasiado tarde, pues ya existe metástasis.

También contamos con la nueva terapia molecular, fármacos con anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir procesos moleculares y de señalización celular, con un pequeño inconveniente, estos tratamientos son estratosféricamente caros y poco accesibles para la sociedad y los centros de salud, reconociendo el estado humilde en el cual la mayoría de la población vive, si bien pudieran acceder al tratamiento, éste les generaría un costo económico impresionante. El tratamiento antitumoral tiene 2 distintos objetivos: control local por medio de cirugía y radioterapia, y aquel que busca erradicar la enfermedad vía sistémica: quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia y terapias blancas.

Desgraciadamente, la mayoría de las neoplasias son diagnosticadas en etapas avanzadas en las cuales ya solamente se puede ofrecer un tratamiento paliativo, es decir, no curará su condición, sólo retrasará el tiempo en el que éste termine con la vida de los pacientes.

Entonces nace la pregunta, una que busca aportar algo distinto, algo nuevo, ¿si existiera algo inocuo en la célula?, ¿algo que siempre ha estado ahí y apenas lo descubrimos?, y quizá sea uno de los motivos por el cual la célula cancerígena

es tan difícil de tratar. Varios estudios a la hora de demostrar la eficacia del tratamiento con CB, descubren que el SEC se encuentra alterado<sup>13</sup>, funciona mal, algunos mecanismos son, incremento en los niveles de receptores CB, disminución de las enzimas encargadas de degradar estos endocannabinoides, mayores niveles de AEA. Estos desordenes causan interés pues podrían estar involucrados en el proceso de carcinogénesis, algunos estudios que publican estas alteraciones se muestran en la tabla 2.

Por lo tanto, justificamos esta revisión, pues como ya está descrito, este sistema se encuentra encargado de manejar distintos mecanismos de señalización celular. Por mencionar las vías MAPK, Cdc2, JunD, proteínas que se sabe tienen un efecto oncogénico a la hora de verse alteradas en células cancerígenas, entre muchas otras descritas en la literatura.

## Lo que sabemos de la nueva terapia antitumoral con cannabinoides

Desde que se logró clonar y estudiar a los receptores CB, un exponencial número de estudios y experimentos comenzaron a dilucidar este nuevo SEC y su función como regulador homeostático. El tratamiento de la náusea, el vómito, la falta de apetito, la pérdida de peso y el dolor que las terapias antitumorales provocan en los pacientes, fueron las primeras ideas en revelar que el *Cannabis* y sus derivados podrían tener un verdadero efecto terapéutico<sup>14</sup>. Claro está,

que la constante estigmatización de la sustancia *Cannabis*, ha impedido que se utilice en la práctica clínica, pero la ciencia cambia y evoluciona, así también, el concepto arraigado del *Cannabis* como una sustancia puramente destructiva. Tiempo pasó hasta que los científicos comenzaron a tratar cultivos celulares con cannabinoides y pudieron notar una disminución en el crecimiento tumoral, estamos hablando de Munson et al.<sup>15</sup>, que en 1975 demostró en ratas con implantación de carcinoma de pulmón humano, un retraso en el crecimiento tumoral tras la aplicación de distintos cannabinoides.

Pasó tiempo para que se realizará una nueva línea de investigación a nivel mundial, la cual estamos presenciando en la actualidad. En la tabla 3 están algunas neoplasias que ya está comprobado son sensibles a la utilización de cannabinoides como verdaderos fármacos antitumorales, estos realizados en cultivos celulares o ratas experimentales<sup>9,16</sup>, cabe decir que existen muchos estudios que investigan otros tipos de neoplasias, como leucemia, melanoma, glioma, colorrectal, hepatocarcinoma, páncreas, etc.

Entonces, ¿podrían o no los cannabinoides ser implementados como una nueva terapia antitumoral en la práctica clínica?, los estudios que avalan sus efectos antitumorales son bastantes, todos se basan en células cultivadas *in vitro* o *in vivo* en modelos murínicos; en sus conclusiones los autores sugieren como una constante, comprobar la eficacia de estos mecanismos antitumorales en estudios clínicos controlados. Quizá una de las razones por las que aún no vemos estos fármacos en la clínica, es por el intento de dilucidar los mecanismos moleculares que promueven la apoptosis, el arresto en fase de mitosis G<sub>0</sub>, inhibición de la angiogénesis y la posibilidad de la célula de hacer metástasis.

Esta información es necesaria para justificar el uso de componentes derivados de la *Cannabis sativa* en la clínica, así como aclarar los posibles efectos psicoactivos no deseados en los pacientes.

Visionariamente, realizaron en España<sup>17</sup>, el único estudio clínico con Δ9-THC que existe actualmente, en el 2006 consiguieron reclutar 9 pacientes con glioblastoma multiforme, un tumor cerebral muy agresivo y con pobre pronóstico de supervivencia en etapas avanzadas. Cabe decir que estos pacientes tenían un pronóstico menor a un año de vida, el estudio intento comprobar la reducción en el tamaño tumoral, después de realizar una resección en bloque del mismo tumor. Inyectaron THC intracranialmente, en varios ciclos con incrementos paulatinos en la dosis (10 µg-100 µg), para observar cómo controlaban el tamaño del tumor, los efectos adversos y la tolerancia a la sustancia, éstos fueron bien recibidos. Desafortunadamente, la muestra implicaba que los pacientes se encontraban en estado terminal y tenían un máximo de supervivencia de 24 semanas, 2 pacientes lograron sobrevivir hasta un año, si bien, no se obtuvieron resultados totalmente positivos, 2 pacientes por medio de resonancia magnética demostraron una regresión en el tamaño del tumor. El autor sugiere realizar nuevos estudios clínicos basados en la evidencia actual que se tiene respecto a los efectos antitumorales en otro tipo de neoplasias de reciente diagnóstico, instalar un estudio controlado con un abordaje y tratamiento distinto podrían bien demostrar datos más positivos.

Éste fue entonces, el primer estudio clínico con base en cannabinoides. Las distintas líneas de investigación en

**Tabla 2** Los siguientes cambios en el sistema endocannabinoide podrían estar implicados en los distintos procesos de carcinogénesis de diversas neoplasias, confiriéndoles una evolución muy propia, a su vez, esto podría implicar crear líneas terapéuticas dirigidas específicamente para cada neoplasia en particular

Tipo de cáncer	<i>in vivo/in vitro</i>	Cambios en el SEC	Referencias
Colorrectal	<i>in vivo</i>	AEA↑, 2-AG↑	Ligresti et al. (2003)
Glioblastoma	<i>in vivo</i>	AEA↑, FAAH↑	Petersen et al. (2005)
Meningioma	<i>in vivo</i>	2-AG↑	Petersen et al. (2005)
Carcinoma de próstata	<i>in vivo</i>	CB1 ↑, CB2 ↑, AEA↑	Leviada et al. (2009) Sarfraz et al. (2005)
Cáncer de mama	<i>in vivo</i>	CB1↓, CB2↓	Caffarel et al. (2006)
Leucemia mielocítica aguda	<i>in vivo</i>	CB2↑	Jorda et al. (2004)
Sarcoma endometrial	<i>in vivo</i>	AEA↑	Schmid et al. (2002)

AEA: anandamida; 2-AG: 2-araquidionilglicerol; FAAH: amida hidrolasa de ácidos grasos; CB: *cannabinoid binding*; SEC: sistema endocannabinoide.

**Tabla 3** Actualmente existen distintas líneas de investigación que intentan descifrar cómo la implementación de agentes cannabinoides pudiera tener un efecto antitumoral o varios efectos; se estudian en modelos *in vivo* con ratas, o en células incubadas, y con base de técnicas moleculares logran identificar estos efectos, también comprueban sus hipótesis, utilizando doble comprobación, algunos inhibiendo a los receptores CB con antagonistas selectivos de los mismos, o con siRNA, el cual termina por silenciar la expresión de las proteínas derivadas de la activación de los receptores CB. En esta tabla se presentan 3 neoplasias donde la elaboración del estudio arroja datos estadísticos significativos ( $p < 0.05$ ), así como un método y desarrollo bastantes aceptables

Tipo de cáncer	<i>in vivo/in vitro</i>	Efecto	Receptor	Referencias
Carcinoma de pulmón	<i>in vivo/in vitro</i>	Antimetástasis	CB1, CB2, TRPV1	Ramer et al. (2012)
Carcinoma de mama	<i>in vivo/in vitro</i>	Inducir apoptosis, antimetástasis, inhibir proliferación	CB2, CB1	Nasser et al. (2009)
Carcinoma de próstata	<i>in vivo/in vitro</i>	Inducir apoptosis, inhibir proliferación	CB2	Laviada et al. (2009)

CB: receptores cannabinoides.

modelos murínicos, son el pivote para demostrar la eficacia de estas sustancias como agentes terapéuticos, los cultivos celulares con células cancerígenas son la herramienta para dilucidar los mecanismos moleculares en cuanto a la activación de los CB.

En este contexto, Petrocellis et al. 2012<sup>18</sup>, utilizó células de carcinoma de próstata Lapa y 22RV (receptor andrógeno positivo) y DU-145 y PC-3 (receptor andrógeno negativo), en modelos *in vitro* e *in vivo*, para comprobar los efectos antitumorales previamente mencionados.

Cabe destacar que utilizaron distintos compuestos cannabinoides, excluyendo el THC, pues como ya mencionamos anteriormente, el THC tiene un fuerte agonismo por los CB1, los encargados de modular los efectos psicoactivos no deseados en esta terapia, por lo tanto utilizaron en mayor parte cannabidiol (CBD), un cannabinoide no psicoactivo. La relevancia de este estudio es que en sus modelos *in vivo*, usaron una terapia sinérgica con docetaxel, un quimioterapéutico antimetástasis, aprobado por la FDA para el tratamiento de distintas neoplasias, como el cáncer de próstata. A su vez, un grupo de ratas fue tratado con un medicamento antiandrogénico que tiene especificidad por el receptor androgénico de las células de próstata, la bicalutamida.

Este estudio arrojó información que descifra distintos mecanismo antiproliferativos independientes del agonismo de CB, en dicho estudio encontraron un nuevo receptor encargado en la viabilidad de la célula de próstata, el TRPM8<sup>19</sup>, un canal iónico que permite la entrada de Ca<sup>++</sup> en la célula, necesario para generar mitosis. El CBD conseguía antagonizar y disminuir la expresión de este receptor. Se comprobó un aumento sinérgico en el grupo de ratas con Lapa tratadas con bicalutamida, es decir, el efecto de este fármaco se vio potenciado con el CBD. Concretamente, el tiempo de vida de este grupo de ratas fue mayor. Los autores concluyen que la terapia con cannabinoides no-THC tiene un importante efecto en la viabilidad de la célula, sobre todo porque induce la apoptosis (comprobado por ensayo TUNEL), así como promover el arresto de fase G1-S de la mitosis.

Es importante mencionar, que no todos los efectos antitumorales con la terapia cannabinoide son dependientes del agonismo de los CB y las distintas vías de señalización que

regulan. Partiendo del descubrimiento del antagonismo del TRPM8, podemos concluir que existen otros mecanismos por los cuales los cannabinoides tienen un potencial antitumoral.

Por último, resumimos algunos mecanismos moleculares por los cuales la terapia con cannabinoides demuestra distintos efectos antitumorales<sup>20-22</sup> (tabla 4).

### Efectos adversos de la terapia antitumoral con cannabinoides

Pues bien, hasta ahora hemos descrito sólo algunos de los estudios más alentadores de esta nueva terapia antitumoral, sin embargo, otros estudios advierten sobre otros efectos no antitumorales, sino proliferativos<sup>23</sup>. Este estudio manifiesta el riesgo de sobreexpresión del HER-2 en las células con cáncer de mama, aclarando que su linaje celular no presentaba ninguna expresión de CB. Otro estudio manifiesta la inhibición de muerte celular<sup>24</sup>, este análisis descubrió un agonismo independiente de CB, asociado al receptor ligando de capsaicina, TRPV1, el cual promueve la aparición del receptor androgénico en células con cáncer de próstata, promoviendo su viabilidad.

Sin embargo, el error puede estar en la planificación del estudio, pues existe controversia a la hora de analizar las dosis de cannabinoide que utilizan, el tipo de linaje celular o al momento de realizar la comprobación por distintos métodos moleculares. De igual forma, esta terapia sigue teniendo un impacto científico muy importante, pues estamos ante la situación de que estos receptores CB, al final de cuentas, modulan el destino final de la célula.

Otro aspecto fundamental a tratar, es el efecto psicoactivo que tienen los cannabinoides en humanos<sup>25</sup>. Estos compuestos ejercen una variedad única de efectos excitatorios e inhibitorios en el sistema nervioso central, que pueden ser divididos en 4 grupos: afectivos, sensoriales, somáticos y cognitivos. Puesto que la localización de los receptores en el cuerpo humano es muy amplia, los cannabinoides pueden no sólo afectar al sistema nervioso central, sino también cualquier otro aparato o sistema de la economía, taquicardia,

**Tabla 4** Algunos mecanismos moleculares implicados en el destino de la célula cancerígena. Se menciona la proteína en cuestión, la cual puede estar disminuida o aumentada en expresión, así como el cannabinoide que estimula su efecto, se manifiesta el efecto antitumoral descrito en el estudio

Mecanismo celular	Sustancia moduladora	Efecto antitumoral	Referencias
↑ Ceramida	CBD	Apoptosis	Velasco et al. (2006)
↓ TRPM8	CBD	Apoptosis	Petrocellis et al. (2008)
↑ ICAM-1	CBD	(-) Metástasis	Hinz et al. (2012)
↑ JunD	THC	(-) Proliferación	Cafarrel et al. (2008)
↓ Cdc2	THC	(-) Proliferación	Cafarrel et al. (2006)
↓ bFGF	Met-F-AEA	(-) Angiogénesis	Pisanti et al. (2007)

broncodilatación, relajación muscular e hipomotilidad intestinal, pudiendo constituir otro efecto de los cannabinoídes.

Estos resultados pueden ser evidentes en aquellos fumadores recreativos de “marihuana”, sin embargo, esto no implica que en estudios clínicos se presenten. De facto, un estudio<sup>26</sup> donde se querían evitar los eventos de vómito y náusea, en pacientes que en el momento se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia por presentar tumores sólidos, valoró los efectos de la aplicación de Sativex® vs. placebo y midieron los efectos adversos, así como el control del vómito y la náusea durante 4 días, los resultados no demostraron ningún efecto adverso grave, más que los mencionados previamente. Resultaría benéfico implementar terapias con cannabinoídes, teóricamente, uno estaría aminorando los efectos adversos de la quimioterapia y la radioterapia, como el dolor, la falta de apetito y la náusea, y a su vez tratando la patología de base. Por otro lado, la tolerancia generada ante estos efectos se genera muy rápido en humanos y animales, ya que el SEC se ve sensibilizado por el agonismo continuo, disminuyendo la expresión de los CB a nivel del sistema nervioso central.

Los cannabinoídes son compuesto altamente liposolubles, por lo que sus metabolitos tienden a depositarse en el tejido adiposo y los niveles en plasma de cannabinoide permanecen durante al menos 2 meses tras retirar la sustancia, esto le confiere pocos síntomas de abstinencia, comparada con otras sustancias, que una vez es retirada del sistema, este mismo se ve afectado por la ausencia de la sustancia y genera síntomas.

En general, se cree que los cannabinoídes como agentes terapéuticos, realmente son sustancias bastante seguras, ya que inclusive éstas no presentan toxicidad por las células normales del cuerpo, a comparación de su efecto antiproliferativo en células cancerígenas<sup>11</sup>.

La sugerencia es implementar verdaderos modelos clínicos controlados donde se evalúen los efectos adversos que podrían presentar los pacientes con terapia cannabinoide.

## Conclusiones

El objetivo de esta revisión sigue siendo informar del avance científico que se tiene hasta la fecha del SEC y su importancia

como regulador de muchas funciones fisiológicas en el ser humano, así como compartir datos precisos del panorama que se tiene como posible futura terapia antitumoral, esto justificado por la literatura y los estudios que informan sobre los mecanismos moleculares implicados en este efecto y donde sugieren la implementación de estudios clínicos controlados en pacientes que sufren de cáncer, para poder corroborar lo demostrado en modelos *in vivo* e *in vitro*.

No cabe duda que las terapias actuales basadas en ciclos de quimioterapia y radiación forman parte del tratamiento esencial en el cáncer, sin embargo, creemos que implementar terapias sinérgicas con agentes farmacológicos no psicotrópicos derivados de extractos de la *Cannabis sativa* y estas otras herramientas terapéuticas, podrían ser el nuevo abordaje terapéutico, uno que podría cambiar la evolución del cáncer, ofreciéndole a los pacientes un tratamiento más completo y esperanzador.

## Conflictos de interés

Este trabajo fue presentado en las XXXVIII Jornadas Médicas Lasallistas, en la convocatoria de Trabajos Libres, realizadas en la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, realizadas del 6 al 8 de marzo del 2014, el cual fue premiado con el primer lugar. No existió alguna relación económica o de otra naturaleza que afectara la realización de este artículo.

## Financiamiento

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

## Referencias

1. Gaoni Y, Mechoulam, R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society* 1964;86(8):1646-1647.
2. Devane WA, Dysarz F, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 1988;34(5):605-613.
3. Martin B, Mechoulam R, Razdan R. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sciences* 1999;65(6):573-595.

4. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiology Of Disease* 1998;5(6):417-431.
5. McPartl M, Di Marzo I, Glass M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene* 2006;370:64-74.
6. De Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, et al. The Endocannabinoid System: Physiology and Pharmacology. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40:2-14.
7. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994;372:686-691.
8. Huffman JW. 3-(1'-Dimethylbutyl)-1-deoxy- $\Delta$ 8-THC and related compounds: synthesis of selective ligands for the CB2 receptor. *Bioorg Med Chem* 1999;7:2905.
9. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics* 2009;8(11):3117-3129.
10. Massi P, Solinas M, Cinquina V, et al. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal Of Clinical Pharmacology* 2013;75(2):303-312.
11. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, et al. Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *British Journal of Pharmacology* 2006;148(2):123-135.
12. Ferlay J, Hai-Rim S. Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
13. Alpini G, De Morrow S. Changes in the endocannabinoid system may give insight into new and effective treatment for cancer. *Vitam Horm* 2009;81:469-485.
14. Hall W, Christie MC, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *The Lancet Oncology* 2005;6(1):35-42.
15. Munson A, Harris L, Friedman M, et al. Antineoplastic activity of cannabinoids. *Journal of The National Cancer Institute* 1975;55(3):597-602.
16. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, et al. Inhibition of human tumour prostate pc-3 cell growth by cannabinoids (R)-methanandamide and jwh-015: involvement of cb2. *British Journal of Cancer* 2009;101(6):940-950.
17. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer* 2009;95:197-203.
18. De Petrocellis L, Alessia L. Non-THC Cannabinoids Inhibit Prostate Carcinoma Growth: Pro-apoptotic Effects and Underlying Mechanisms. *British Journal of Pharmacology* 2013;168(1):79-102.
19. De Petrocellis L, Vellani V, Schiano-Moriello A, et al. Plant derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:1007-1015.
20. Velasco G, Guzmán M, Herrera B. The cb2 cannabinoid receptor signals apoptosis via ceramide-dependent activation of the mitochondrial intrinsic pathway. *Experimental Cell Research* 2006;312(11):2121-2131.
21. Caffarel MM, Sarrio D, Palacios J, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res* 2006;66:6615-6621.
22. Caffarel MM, Moreno-Bueno G, Cerutti C, et al. JunD is involved in the antiproliferative effect of Delta9-tetrahydrocannabinol on human breast cancer cells. *Oncogene* 2008;27:5033-5044.
23. Takeda S, Yamaori S, Motoya E, et al. 9- $\Delta$ tetrahydrocannabinol enhances mcf-7 cell proliferation via cannabinoid receptor-independent signaling. *Toxicology* 2008;245(1):141-146.
24. Malagarie-Cazenave S, Olea-Herrero N, Vara D, et al. Capsaicin, a component of red peppers, induces expression of androgen receptor via pi3k and mapk pathways in prostate lncap cells. *Febs Letters* 2009;583(1):141-147.
25. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer* 2003;3(10):745-755.
26. Duran M, Perez E, Abanades S, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010;70(5):656-663.



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

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Linfoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Obstetricia

José Antonio Viruez-Soto<sup>a,\*</sup>, Carla María Vallejo-Narváez<sup>a</sup>, Froilán Tórrez-Morales<sup>a</sup>,  
Carlos Gabriel Briones-Vega<sup>b</sup>, Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>c</sup> y Jesús Carlos Briones-  
Garduño<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

<sup>b</sup>Jefatura de Atención Materno-Fetal, Instituto de Genética y Fertilidad, México D.F., México

<sup>c</sup>Médico Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

<sup>d</sup>Jefatura de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Embarazo; Linfoma;  
Muerte materna  
indirecta; México.

**Resumen** La coexistencia de cáncer y embarazo tiene importantes connotaciones legales, éticas e incluso religiosas, así como problemas complejos en la terapéutica. El linfoma es el cuarto tipo de cáncer más frecuente durante el embarazo. El objetivo es exponer un caso de linfoma diagnosticado de forma incidental, en paciente puerpera en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM).

Se presenta paciente de 31 años de edad, primigesta, con antecedente de cesárea secundaria a desprendimiento de placenta normoinserta (DPPNI), con producto de 38 semanas de gestación, 7 días antes atendida en hospital público de la Ciudad de México, siendo dada de alta con evolución favorable; sin embargo a las 96 horas presenta alzas térmicas de hasta 38.5°C, por lo cual acude al HGM; se coloca catéter venoso central y se realiza radiografía de tórax encontrándose de forma incidental importante imagen radiopaca en campo pulmonar izquierdo, posteriormente se toma tomografía contrastada de tórax con mayor detalle de la tumoración. El estudio histopatológico es compatible con linfoma Hodgkin (LH) clásico variante esclerosis nodular.

Resulta interesante el mencionar que la paciente no presentó sintomatología importante relacionada al tumor torácico durante el embarazo, a pesar de su tamaño. El presente caso demuestra la importancia de la realización de un examen clínico exhaustivo y estudios auxiliares respectivos en pacientes obstétricas, lo cual permite iniciar el tratamiento de forma oportuna evitando un caso de muerte materna indirecta.

\* Autor para correspondencia: Dr. Lucio N° 240 Interior 6, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 1054 2143. Celular: (55) 6628 9773. Correo electrónico: antonioviruez@hotmail.com (José Antonio Viruez-Soto).

**KEYWORDS**

Pregnancy;  
Lymphoma; Indirect  
maternal death;  
Mexico.

**Lymphoma and pregnancy. Critical care obstetrics case report**

**Abstract** The coexistence of pregnancy and cancer has important legal, ethical and even religious connotations, as many therapeutically difficulties. Lymphoma is the fourth most frequent type of cancer during pregnancy. The objective is report a case of lymphoma incidentally found in a puerperal patient in the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM).

We present a 31-year old patient, primigest, with caesarean antecedent secondary to placental abruption at 38 weeks of pregnancy 7 days before at a Public Hospital in Mexico City, she had a favorable evolution, nevertheless 96 hours after that she had fever and was taken to HGM, central venous catheter was installed and incidentally an important radiopaque image was found, after that a thoracic tomography is performed. The histopathological study informed nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma.

It results interesting that the patient didn't have important discomfort related to the thoracic tumor during the pregnancy, regarding its size. The case shows the importance about the realization of an adequate clinical examination and ancillary tests in obstetrics diseases, leading to initiate treatment at the right moment, avoiding an indirect maternal death.

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

**Introducción**

Actualmente, se estima la presentación de cáncer durante el embarazo, en uno por cada 1,000 embarazos<sup>1</sup>. Su ocurrencia presenta problemas complejos en la terapéutica para el paciente, oncólogo, hematólogo, obstetra y pediatra, así como conlleva importantes connotaciones legales, éticas y religiosas<sup>2</sup>.

El linfoma es el cuarto tipo de cáncer más frecuente durante el embarazo, sin embargo la práctica clínica actual aún se basa en pequeños reportes de casos. Existe un déficit de datos específicos acerca de la presentación clínica, momento ideal de inicio del tratamiento, complicaciones maternas, eventos perinatales y resultados fetales y maternos<sup>1</sup>.

Durante el embarazo, suele ser más frecuente el linfoma de Hodgkin (LH) que el linfoma no Hodgkin (LNH), el cual afecta a mujeres con edad promedio de 30 años (rango 18 a 44 años), el diagnóstico suele realizarse alrededor de la semana 24 de gestación, es posible llegar al término del embarazo y a su vez el tratamiento puede diferirse al posparto o administrarse de forma antenatal<sup>3</sup>. Sin embargo, Evens reportó que no existen diferencias en relación a las complicaciones maternas, eventos perinatales o peso promedio al nacimiento, ya sea con el tratamiento diferido o antenatal<sup>1,4,5</sup>.

De todas maneras, a los 41 meses la sobrevida general materna se reporta de 97% para LH y 82% para LNH<sup>1</sup>.

En relación al tratamiento, los regímenes estándares de quimioterapia para LH (lógicamente sin antimetabolitos) y LNH administrados durante el segundo y tercer trimestre de gestación, se asocian a mínimas complicaciones maternas y fetales. La administración de fármacos citotóxicos se encuentra restringida durante el primer trimestre, en relación a anomalías congénitas, aborto espontáneo y alteraciones del desarrollo, no obstante recientemente existen reportes que los beneficios en su administración inclusive desde el primer trimestre superan de forma amplia los riesgos<sup>2</sup>.

En el caso del tratamiento antenatal, se recomienda interrumpir la quimioterapia 3 a 4 semanas antes del parto para evitar una posible granulocitopenia en el recién nacido<sup>1,2</sup>.

El tratamiento del LH con el régimen doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD) se reporta seguro, sin embargo otras opciones terapéuticas son el manejo expectante así como el control de los síntomas con esteroides o el esquema únicamente con vinblastina<sup>6-8</sup>.

**Presentación del caso**

Paciente de 31 años de edad, G1C1, menarca 13 años, ciclo menstrual regular 24/4, inicio de vida sexual a los 18 años, realizó 6 controles prenatales durante el presente embarazo, sin otros antecedentes relevantes. Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecoobstetricia (UCIGO) del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM), con antecedente de cesárea secundaria a desprendimiento de placenta normoinserta (DPPNI), con producto de 38 semanas de gestación, 7 días previos atendida en un hospital público de la Ciudad de México, siendo dada de alta con evolución favorable, sin embargo a las 96 horas de la mencionada alta presenta alza térmica de hasta 38.5°C, recibiendo ceftriaxona por prescripción particular sin mejoría, acudiendo entonces al HGM.

Mediante ultrasonografía se llega al diagnóstico de restos ovulares, se coloca catéter venoso central y se realiza radiografía de tórax encontrándose de forma incidental imagen radiopaca importante en campo pulmonar izquierdo (fig. 1); posteriormente se realiza tomografía contrastada de tórax con mayor detalle de la tumoración (figs. 2, 3 y 4). Durante su estadía destaca a su vez leucocitosis de 47,500/mm<sup>3</sup> con eosinofilia 55% (26,130/mm<sup>3</sup>), neutrófilos 29% (13,780/mm<sup>3</sup>), linfocitos 6% (2,850/mm<sup>3</sup>), bandas 7% (3,325/mm<sup>3</sup>), monocitos 3% (1,415/mm<sup>3</sup>), hemoglobina 12.9 g/dL, hematocrito 39.5%, plaquetas 436,000/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva 93 mg/L (valor normal 0-8), deshidrogenasa



**Figura 1** Imagen radiológica que demuestra la importante radioopacidad en campo pulmonar izquierdo, con el colapso del parénquima pulmonar correspondiente.

láctica 547 U/L (valor normal 98-192), beta-2-microglobulina 2.67 mg/L (valor normal 1.42-2.52), alfa-fetoproteína 20.26 ng/mL (valor normal 0-9), antígeno carcinoembrionario 0.92 ng/mL (valor normal 0-5.4), antígeno CA-125 361.5 U/mL (valor normal 0-35 U), antígeno CA15-3 36.6 U/mL (valor normal 0-31.3) y antígeno CA19-9 9.40 U/mL (valor normal 0-35). La monitorización hemodinámica mediante bioimpedancia torácica muestra índice cardiaco 3.2 L/min/m<sup>2</sup>, gasto cardiaco 5.2 L/min, resistencia vascular sistémica 1,078 dyn/segundo/cm-5 y contenido de fluido torácico 46.

Se realiza legrado uterino sin complicaciones. Durante su estadía en la UCIGO la paciente se encuentra hemodinámicamente estable, con tendencia a alzas térmicas y leucocitosis persistente (con importante eosinofilia), a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Es valorada por el Servicio de Hematología, el aspirado de médula ósea no reporta células malignas.

Se programa biopsia excisional, obteniéndose muestra de 3.8 x 2.6 x 1 cm de ganglio linfático mediastinal de superficie irregular, color blanco-grisáceo de consistencia firme, cuyo reporte histopatológico informa neoplasia maligna de estirpe linfoide compuesta por escasas células grandes de tipo Reed-Sternberg y células mononucleadas, en el fondo de la lesión se observan bandas de esclerosis que se extienden de la cápsula hasta los senos dividiendo el parénquima linfoide en nódulos, el fondo inflamatorio es escaso constituido por linfocitos maduros, eosinófilos abundantes, neutrófilos y células plasmáticas, también se observan microgranulomas constituidos por histiocitos y células epiteloideas escasas, compatible con LH clásico variante esclerosis nodular.

La paciente es dada de alta y se inicia tratamiento respectivo pautado por Servicio de Oncología.

## Discusión

Resulta interesante el mencionar que la paciente no presentó sintomatología importante relacionada al tumor torácico durante el embarazo, detectándose el mismo de forma



**Figura 2** Tomografía donde se observan los conglomerados ganglionares mediastínicos que colapsan parénquima pulmonar izquierdo y desplazan mediastino hacia hemitórax derecho.

incidental durante la realización de radiografía de tórax solicitada para confirmar la posición, así como descartar complicaciones inherentes a la colocación de catéter venoso central y habiéndose internado a la paciente con datos de sepsis puerperal.

Cabe mencionar que según la literatura médica revisada, de todas maneras en las pacientes con condiciones de bajo riesgo (cuadro asintomático o diagnóstico tardío del linfoma durante embarazo), se puede considerar diferir el tratamiento al periodo posparto, por lo que la conducta probablemente habría sido similar en caso de detectarse el tumor durante las semanas previas, además de los resultados similares reportados en relación al inicio del tratamiento antenatal o posparto<sup>4,9</sup>.

Es importante mencionar que en pacientes jóvenes, en relación a las posibilidades de embarazo luego del tratamiento quimioterapéutico, existen reportes donde se evidencia que las mujeres que reciben agentes alquilantes tienen un alto riesgo de insuficiencia ovárica primaria a partir de los 30 años, así como más de 25 años al momento de la administración de quimioterapia en altas dosis, por ello se recomiendan los regímenes que incluyen pocos agentes alquilantes o incluso la criopreservación de embriones si el caso lo permite<sup>10</sup>.

## Conclusión

El presente caso demuestra la importancia en la realización de un examen clínico exhaustivo y estudios auxiliares respectivos en pacientes obstétricas, lo cual permite iniciar el tratamiento de forma oportuna durante el puerperio de la paciente, buscando así mejorar las posibilidades de supervivencia de la paciente y como consecuencia, las condiciones del primogénito recién nacido.



**Figura 3** Tomografía, corte axial que demuestra la distribución de los conglomerados que invaden campo pulmonar izquierdo.



**Figura 4** Tomografía, corte axial que demuestra la presencia de importante derrame pleural izquierdo que a pesar de la magnitud no provocó importante clínica en la paciente.

### 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. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma Occurring During Pregnancy: Antenatal Therapy, Complications, and Maternal Survival in a Multicenter Analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4132-4139.
2. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int. J Cancer* 2012;131,2678-2683.
3. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-689.
4. Pavlidis NA. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *The Oncologist* 2002;7:279-287.
5. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007;92:1230-1237.
6. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012;380:836-847.
7. Armitage JO. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:653-662.
8. Burnette B, Jentoft MA, Porrata LF, et al. Single-Agent Rituximab for Primary CNS Lymphoma During Pregnancy As a Bridge to Definitive Management. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(7):14-17.
9. Vermoolen MA, Kwee TC, Nijelstein RA. Whole-body MRI for staging Hodgkin lymphoma in a pregnant patient. *Am J Hematol* 2010;85:44.
10. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Journal* 2003;4:116-120.



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

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Sarcoma histiocítico de la infancia. A propósito de un caso

Sandra Flor Páez-Aguirre<sup>a,\*</sup>, Jorge Eduardo Baños-Rodríguez<sup>b</sup> y Moisés Salamanca-García<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

<sup>b</sup> Ex-residente de Tercer Año de Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Sarcoma histiocítico;  
Niñez; Oncología  
Pediátrica; México.

**Resumen** El sarcoma histiocítico (SH) en una neoplasia especialmente rara en niños. Habitualmente afecta piel, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y partes blandas. En la mayoría de los casos se presenta en estadios de la enfermedad muy avanzados, con pronóstico malo a pesar del tratamiento.

Se presenta el caso de un niño de 4 años con enfermedad localizada en tejido celular subcutáneo, el diagnóstico se hizo por inmunohistoquímica con CD68 positivo. El paciente permanece vivo y sin datos de actividad de la enfermedad después de 6 ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), a 18 meses del diagnóstico.

### KEYWORDS

Histiocytic sarcoma;  
Childhood; Pediatric  
oncology; Mexico.

### Childhood histiocytic sarcoma. A case report

**Abstract** Histiocytic sarcoma is a special uncommon neoplasm in childhood. Affect skin, lymphatic nodes, gastrointestinal tract and soft tissues. Frequently is present like advanced disease with poor prognostic in spite of treatment.

We present a four-year-old boy with local histiocytic sarcoma in soft tissues; the diagnostic was made by immunohistochemistry with CD68+. He received 6 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) chemotherapy and is alive and healthy to 18 months of diagnostic.

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

\* Autor para correspondencia: Av. Félix Cuevas N° 540, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03000, México D.F., México. Teléfono: 5200 5003, ext. 14338. Correo electrónico: sandra\_fpa@hotmail.com (Sandra Flor Páez-Aguirre).

## Introducción

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia rara en todos los grupos de edad, pero es particularmente rara en niños. La etiología es desconocida, pero se ha asociado a la pérdida del supresor tumoral p16 INK4A. La delección del locus CDKN2A que codifica p16INK4A se ha visto también en leucemia linfoblástica de células B y T<sup>1</sup>.

Los SH son neoplasias malignas de precursores histiocíticos que habitualmente afectan piel, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y partes blandas. Pueden presentarse en niños y adultos, sin embargo la mayoría de casos se ve en adultos (media de edad 46 años), con predilección por hombres. El pronóstico es malo, presentándose en la mayoría de los casos en estadios de la enfermedad muy avanzados. El diagnóstico combina las características morfológicas con marcadores inmunohistoquímicos: positividad de marcadores histiocitarios (CD68, lisozima) junto con ausencia de marcadores de células T o B, células mieloides y células histiocíticas diferenciadas (células de Langerhans, células dendríticas foliculares y células dendríticas interdigitantes)<sup>2</sup>.

El diagnóstico de los tumores histiocitarios y de células dendríticas no puede ser hecho únicamente por la información clínica. Microscópicamente, estos tumores abarcan un amplio espectro de características histológicas, con patrones epitelioides fusocelulares, de células redondas indiferenciadas, o con gran componente inflamatorio, que enmascara la población tumoral, por lo que la inmunohistoquímica (CD68, CD21, CD23, CD35, CD1A y S-100) y la microscopía electrónica son esenciales para llegar al diagnóstico<sup>2</sup>.

El examen anatomopatológico suele revelar la desestructuración de la arquitectura normal del órgano, debido a una infiltración difusa de células neoplásicas polimórficas de gran tamaño, con contorno redondo u ovalado, y de citoplasma amplio y eosinófilo, con núcleos grandes y excéntricos. Con frecuencia se observan células gigantes multinucleadas. Los fenómenos de hemofagocitosis son escasos y suele existir un número variable de células reactivas acompañando a los linfocitos.

Para establecer el diagnóstico definitivo es necesario el estudio inmunofenotípico, y por definición debe existir expresión de uno o más marcadores histiocitarios (CD68, alfa 1-antitripsina, lisozima, CD11c, CD14), con ausencia de marcadores de células dendríticas/Langerhans (CD1a, CD21, CD35), de los linfocitos B y T (CD2, CD3, CD8, CD19, CD20, CD22, CD79a), y de los marcadores mieloides específicos (mieloperoxidasas, CD13, CD33, CD34). La lisozima suele presentar un patrón granular intracitoplasmático con una mayor acentuación habitualmente a nivel de aparato de Golgi (patrón Golgi positivo).

El SH es una neoplasia maligna que muestra características morfológicas e inmunofenotípicas de histiocitos maduros<sup>3</sup>. El diagnóstico diferencial morfológico del SH incluye pseudotumor inflamatorio, sarcoma folicular de células dendríticas, sarcoma de células dendríticas interdigitantes, histiocitosis maligna de células de Langerhans, linfoma anaplásico de células grandes, melanoma y otros sarcomas<sup>2,4</sup>.

El pronóstico de los SH y de células dendríticas interdigitantes es malo. Hasta la fecha, no se ha llegado a un consenso sobre el régimen quimioterapéutico estándar a seguir en este grupo de pacientes, se ha usado quimioterapia para

linfoma no Hodgkin, con respuestas variables al tratamiento, pero sin obtenerse resultados favorables en la mayoría de los casos. Se ha probado tratamiento, también sin éxito, con poliquimioterapia incluyendo doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Hay un caso descrito en el que se obtuvo mejoría tras régimen quimioterapéutico con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). Son tumores con conducta muy agresiva, y con respuesta quimioterapéutica variable y poco establecida.

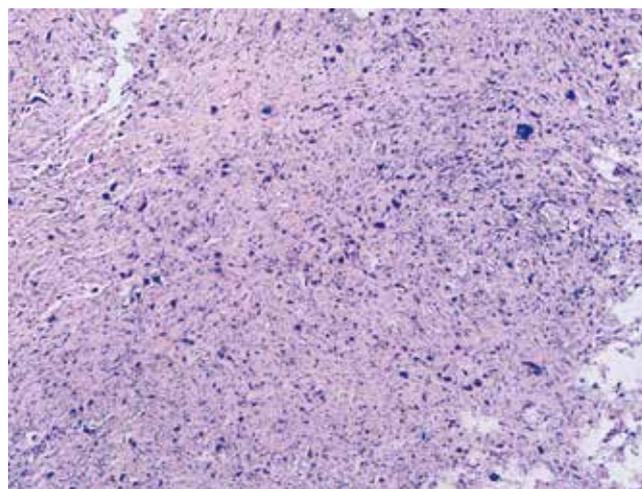
El SH (la contraparte maligna de histiocitos/macrófagos) se ha reportado en asociación, y algunas veces clonalmente relacionado a linfoma/leucemia linfoblástica aguda de células B o T, o a otras neoplasias hematológicas como leucemia mielomonocítica crónica<sup>1,5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a las neoplasias hematopoyéticas basada en la línea celular de la cual derivan<sup>6</sup>. La rareza de los SH hace difícil formular guías de tratamiento basadas en la evidencia. La cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de células tallo y una combinación de estas modalidades, han sido usadas con resultados pobres<sup>7,8</sup>.

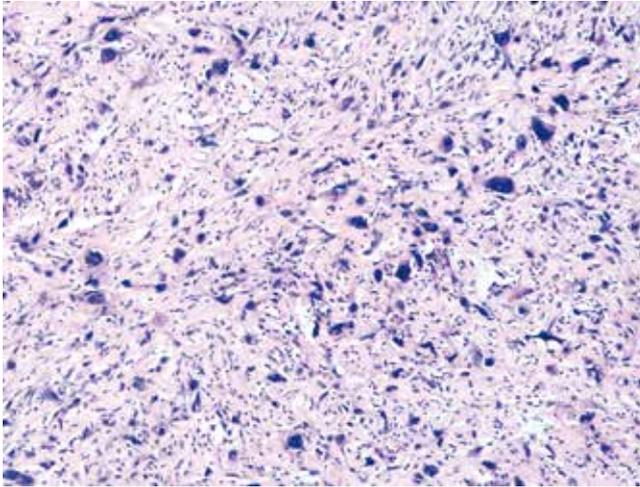
## Presentación del caso

Masculino de 4 años de edad, antecedente de abuela paterna fallecida por cáncer de mama. Cuadro clínico de 6 meses de evolución con nodulación en brazo izquierdo de 1 cm de diámetro, móvil, no dolorosa, dura, no adherida a planos superficiales, ni profundos. Resto de la exploración negativa. Un ultrasonido mostró lesión sólida en tejido celular subcutáneo, sin afectación de estructuras óseas ni musculares. Se realizó biopsia excisional de la lesión, la microscopía de luz con tinción de hematoxilina & eosina (figs. 1, 2 y 3) reportó neoplasia maligna de estirpe histiocítica. La inmunohistoquímica fue: CD68 +++ (fig. 4), EMA reacción focal, CD4 +, S-100 +, CD45 negativa (fig. 5), citoqueratina negativa (fig. 6); CD1A, HMB45, CD30 y CD2 negativos; y Ki67 con índice de proliferación de 60% (fig. 7).

Los estudios de laboratorio fueron normales, la radiografía de tórax con ensanchamiento mediastinal superior (timo



**Figura 1** Microfotografía 1 (tinción de hematoxilina & eosina, 10x).

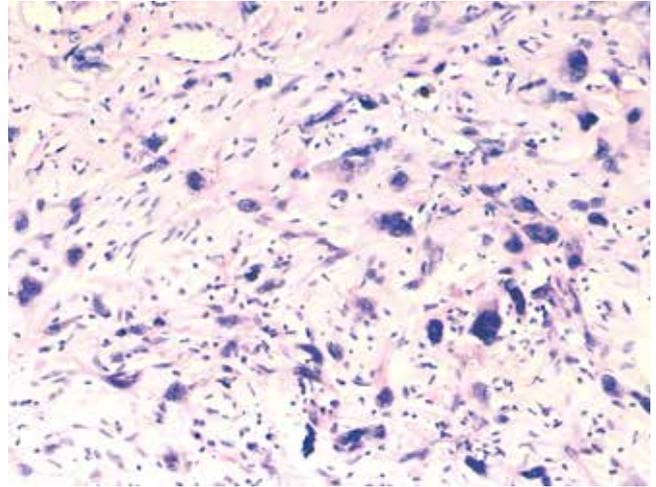


**Figura 2** Microfotografía 2 (tinción de hematoxilina & eosina, 40x).

hiperplásico), las tomografías de tórax y abdomen normales, la imagen de resonancia magnética de cráneo y médula espinal normales, el aspirado de médula ósea, el citológico y citológico de líquido cefalorraquídeo fueron negativos. Se maneja con 6 ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) con buena tolerancia, sin presentar datos de actividad durante todo el tiempo de tratamiento y pasando a vigilancia con todos los estudios de extensión negativos. A la fecha tiene una supervivencia de 17 meses a partir del diagnóstico en remisión completa continua.

### Discusión

El SH es raro en niños, se conoce poco acerca de su comportamiento clínico, aunque en general se reporta como una enfermedad agresiva que se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, con un mal pronóstico a pesar de las

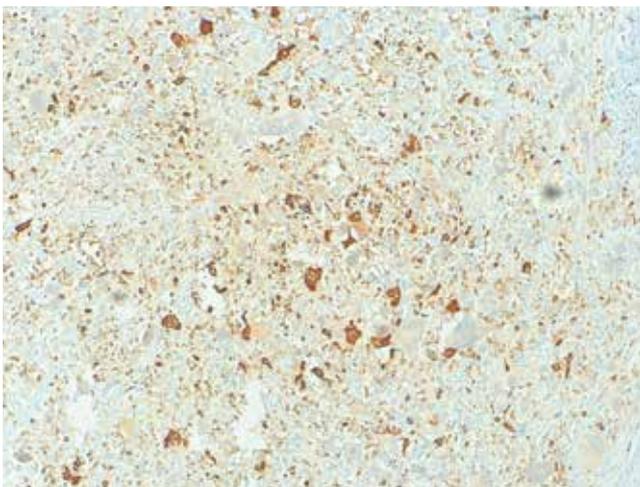


**Figura 3** Microfotografía 3 (tinción de hematoxilina & eosina, 40x).

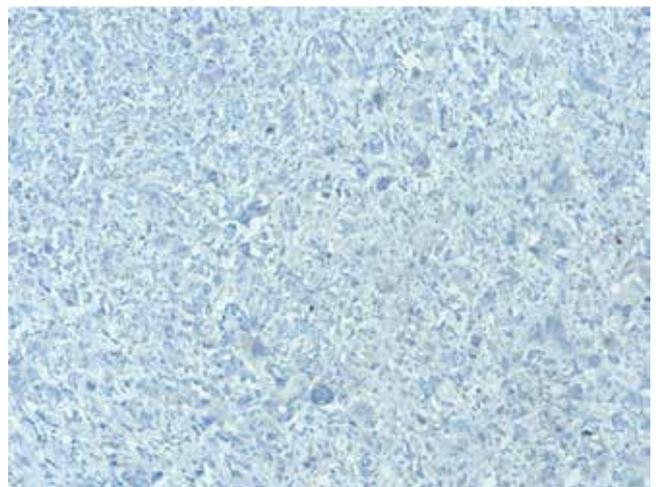
diversas modalidades de tratamiento, en este caso llama la atención la presencia de enfermedad localizada sólo en el tejido celular, no se documentó enfermedad a otros niveles, lo que explica posiblemente la buena evolución que hasta el momento ha tenido el paciente, quien tiene a la fecha una supervivencia libre de enfermedad de 17 meses. Se ha considerado que la expresión de CD163 puede ser un marcador de resistencia a quimio y radioterapia, y la ausencia de su expresión puede ser reactiva para el tratamiento<sup>9</sup>. Algunos datos, como el tamaño del tumor y el estadio de la enfermedad pueden tener valor pronóstico, mientras que las mitosis y el índice de proliferación celular medido por el Ki67 suelen ser muy variables y no han mostrado relación con el curso clínico<sup>10,11</sup>.

### Conflicto de intereses

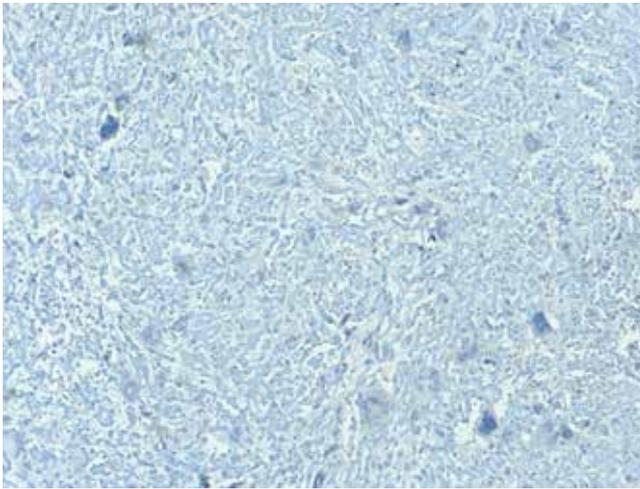
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



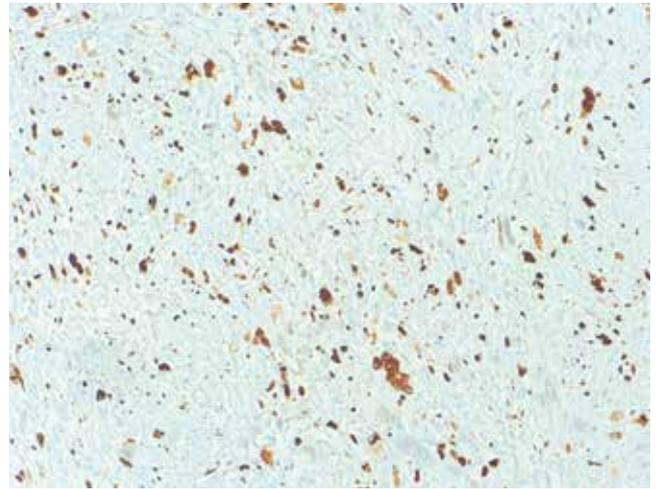
**Figura 4** Microfotografía 4 (tinción de inmunohistoquímica CD68 positivo, 10x).



**Figura 5** Microfotografía 5 (tinción de inmunohistoquímica CD45 positivo, 10x).



**Figura 6** Microfotografía 6 (tinción de inmunohistoquímica citoqueratina negativa, 10x).



**Figura 7** Microfotografía 7 (tinción de inmunohistoquímica Ki67 positivo, 10x).

## Financiamiento

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

## Referencias

1. Kumar R, Khan SP, Joshi DD, et al. Pediatric Histiocytic Sarcoma Clonally Related to Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with Homozygous Deletion on CDKN2A Encoding p16. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:307-310.
2. Camarasa N, Roselló E, Palmeiro A, et al. Sarcoma histiocítico con rasgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales de células dendríticas interdigitantes. *Rev Esp Patol* 2008;41(3):237-241.
3. Akiba J, Harada H, Kawahara A, et al. Histiocytic sarcoma of the parotid gland region. *Pathol Int* 2011;61(6):373-376.
4. Garcia GM, Lara TC, Ortiz HC. Sarcoma histiocítico. Estudio inmunohistoquímico de 6 casos. *Rev Esp Patol* 2011;44(4):202-204.
5. Mori M, Matsushita A, Takiuchi Y, et al. Histiocytic sarcoma and underlying chronic myelomonocytic leukemia. *Int J Hematol* 2010;92(1):168-173.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
7. Mainardi C, D'Amore ES, Pillon M, et al. A case of resistant pediatric histiocytic sarcoma successfully treated with chemo-radiotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1367-1371.
8. Gerjis U, Dax H, Ritchie E, et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation in combination with thalidomide as treatment for histiocytic sarcoma: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2011;29(10):e251-253.
9. Wakahashi K, Shimoya M, Katayama Y, et al. Histiocytic sarcoma with two immunohistopathologically distinct populations. *Int J Hematol* 2010;92(4):642-646.
10. Vos JA, Abbondanzo SL, Berekman CL, et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Modern Pathology* 2005;18:693-704.
11. Cao M, Eschoa C, Schultz C, et al. Primary central nervous system histiocytic sarcoma with relapse to mediastinum. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:301-305.



## CASO CLÍNICO

# Lumbalgia atípica por plasmocitoma óseo solitario coexistente con absceso de psoas: 2 entidades distintas en una misma localización. Reporte del primer caso

Juan Miguel Alemán-Iñiguez<sup>a,\*</sup>, Pedro José Alemán-Iñiguez<sup>b</sup> y Franklin Mora-Bravo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Internado Rotativo, Hospital José Carrasco Arteaga, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

<sup>b</sup> Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

<sup>c</sup> Jefatura del Servicio de Nefrología, Hospital José Carrasco Arteaga, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

### PALABRAS CLAVE

Plasmocitoma;  
Solitario; Absceso de  
psoas; Coexistencia;  
Ecuador.

**Resumen** El plasmocitoma óseo solitario (POS), es el menos frecuente de las neoplasias de células plasmáticas, aparece más a menudo en la quinta década de vida, su sintomatología está relacionada al dolor óseo crónico.

A continuación, presentamos el primer reporte en la literatura médica de una rara coexistencia de una lesión vertebral infiltrante por un plasmocitoma solitario con un absceso en el músculo psoas, caracterizamos este cuadro y relacionamos esta coincidencia que confunde en el diagnóstico de POS.

### KEYWORDS

Plasmocytoma;  
Solitary; Psoas  
abscess; Coexistent  
condition; Ecuador.

**Atypical low back pain by solitary plasmacytoma bone coexisting with psoas abscess: 2 different entities in a same location. The first case report**

**Abstract** The solitary bone plasmacytoma (SBP) is the least common of the plasma cell neoplasms, most often appears in the fifth decade of life, and their symptoms are related to chronic bone pain.

We present the first case report in the literature of a rare coexistence of an infiltrating spinal injury by a solitary plasmacytoma with an abscess in the psoas muscle; we characterize this coincidence that confuses the diagnosis of SBP.

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

\* Autor para correspondencia: Hospital José Carrasco Arteaga, Fray Gaspar de Villaroel y Miguel Cabello Balboa, C.P. 010219, Cuenca, Ecuador. Teléfono: (+59) 374056596. Correo electrónico: juanmig\_18@hotmail.com (Juan Miguel Alemán-Iñiguez)

## Introducción

El plasmocitoma óseo solitario (POS) hace algunos años fue considerado como una forma de mieloma múltiple (MM), sin embargo posee una clínica, serología e imagenología particular; el diagnóstico se fundamenta en comprobar una lesión única y aislada en un tejido óseo específico<sup>1</sup>. El caso fue investigado en el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) en Ecuador con un seguimiento de 6 meses; se trata de un paciente masculino, procedente de Azogues, Cañar, Ecuador, con antecedentes de complicaciones por su diabetes, no tiene antecedentes familiares de enfermedad semejante; el cuadro debutó con una lumbalgia crónica con presentación de sintomatología radicular y ante la ausencia de antecedentes traumáticos se descartó compresiones radiculares, mecánicas, frecuentes como hernias discales. Al inicio se trató como una infección estafilocócica por la positividad en el cultivo de lesiones del músculo psoas, y después de realizar estudios minuciosos de imagen y patología se evidenció el POS, iniciándose la radioterapia (RT); a continuación se describe como una patología infecciosa coexiste con un cuadro oncológico en la misma localización, objetivo de este manuscrito.

## Presentación de caso

Masculino de 54 años de edad, con antecedentes de: diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticado hace 21 años, hipertensión arterial tipo 2 (HTA2) hace 5 años y enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5D (tratado con hemodiálisis trisemanal) hace un año. Acude a emergencia del HJCA refiriendo cuadro de lumbalgia derecha intensa, con irradiación hacia todo el miembro inferior, de tipo punzante, de 3 meses de evolución, que se acompaña de sensación de parestesias intensas en la misma región anatómica y disminución de fuerza muscular en miembro inferior derecho. En sus antecedentes personales patológicos recientes, destaca hace 2 meses y medio al ingreso, colocación de injerto arteriovenoso protésico en brazo izquierdo con complicación de infección en lugar de herida quirúrgica con el aislamiento de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en el cultivo de la misma. Los signos vitales en el ingreso fueron normales, se observa palidez central y periférica, en región lumbar existe dolor a la palpación profunda y limitación en movimientos de la columna vertebral con presencia de signo del músculo psoas, la curvatura lumbar no se aplana en flexión vertebral. El resto de regiones anatómicas sin alteración.

En el examen neurológico se evidencia: disminución en fuerza muscular de extremidad inferior derecha (3/5), hiporreflexia rotuliana (L2-L4) derecha (+/+++), ausencia de clonus, signo de Babinski y sucedáneos en ambos miembros inferiores. Al examen de sensibilidad superficial y profunda: dolor irradiado a la cara interna del muslo (niveles L2 y L3) e hipostesia en región interna de éste (niveles L2 y L3).

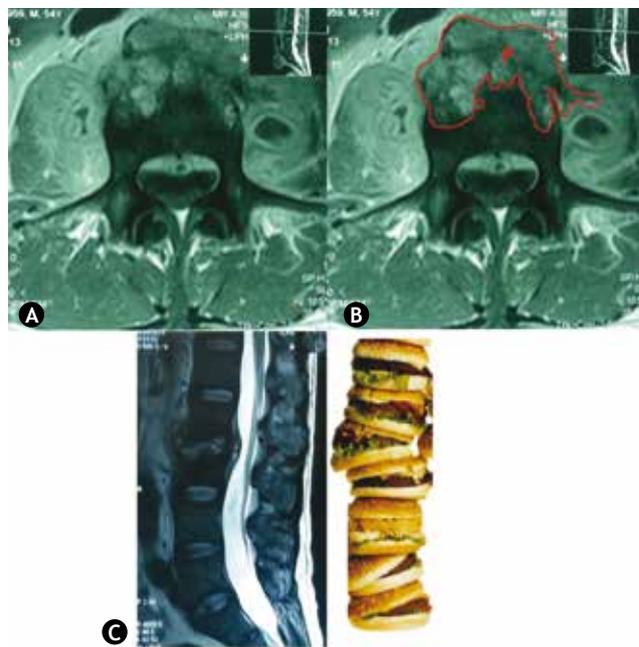
Se practicaron los siguientes exámenes complementarios:

- En el estudio de imagen de resonancia magnética nuclear (RMN), se evidencia gran rectificación de lordosis lumbar, fusión de cuerpos vertebrales L2 y L3, con masa de partes blandas, que invaden a músculo psoas. Con contraste existe captación de una lesión entre L2 y L3, que comprime canal dural

y lo rechaza, existe algo de destrucción ósea en L3 (fig. 1).

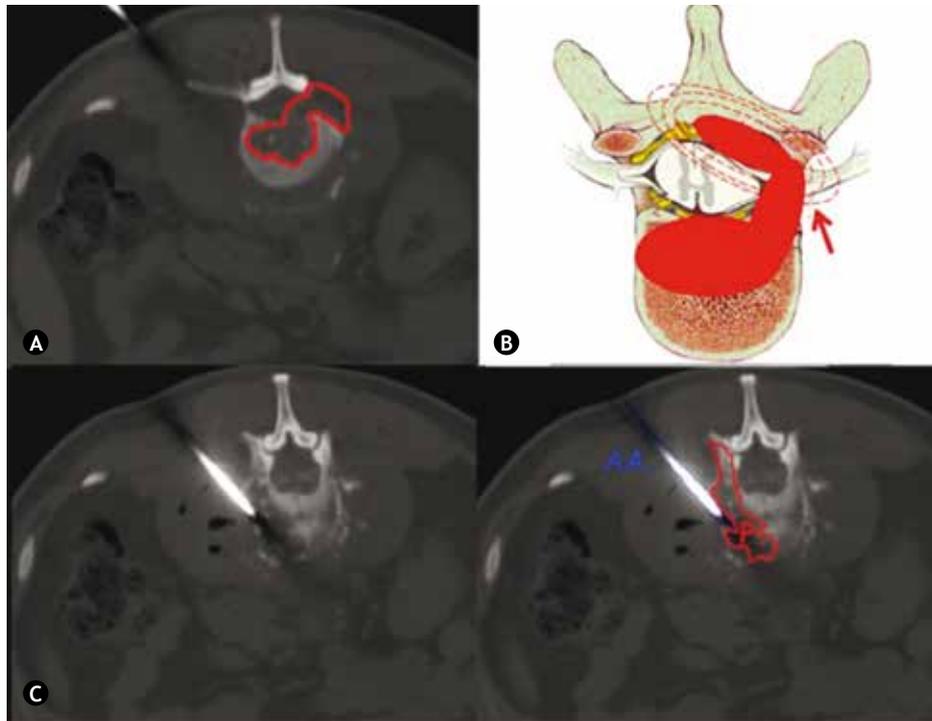
- En la serología oncológica no se encontraron marcadores tumorales elevados (antígeno carcinoembrionario, CA19-9, antígeno prostático específico [APE] total, APE libre y alfa-fetoproteína).
- En el estudio de Patología de punción de médula ósea al azar, no se halló alteración.
- En la inmunolectroforesis de suero sanguíneo y proteína de Bence-Jones, se descartó MM.

Cuatro meses después el paciente refiere incremento del dolor a nivel de la cintura y en el examen físico presenta fiebre de 38°C; en ese momento se procedió a realizar biopsia de lesión lítica de cuerpos vertebrales L2 y L3 y músculo psoas derecho, dirigida por tomografía computarizada (TC) (fig. 2); se cultiva la muestra y se encuentra *S. aureus* sensible a clindamicina, linezolid y trimetoprim sulfametoxazol. En el estudio de Patología se reporta: examen macroscópico con cilindros pardos, y en el microscópico con infiltraciones por neoplasia de células plasmáticas de crecimiento difuso en medio de escaso tejido conectivo; en la inmunohistoquímica se encuentra población de células CD139 (fig. 3); en las pruebas de BAAR seriado, KOH y tinción de Gram: todos ellos negativos; comprobándose así la presencia de absceso en músculo psoas y un POS, en la misma localización.



Elaborado por autores. Tomado de: Centro de imágenes HJCA.

**Figura 1** A) Resonancia magnética, proyección coronal, se observa lesión lítica de cuerpo vertebral de gran extensión, bilateral; de la misma manera se ve asimetría en las masas musculares de músculos iliopsoas. B) Resonancia magnética con la misma lesión, se localiza el plasmocitoma (P). C) Resonancia magnética, proyección sagital, donde se observa la pérdida de la anatomía entre L2 y L3 con protrusión del contenido discal por la extensa infiltración y por efecto de la gravedad, como si fuera una “pila de hamburguesas”.



Elaborado por autores. Tomado de: Centro de imágenes HJCA.

**Figura 2** A) Tomografía simple en el momento de la biopsia guiada por ésta, proyección coronal, se observa lesión lítica de cuerpo vertebral de gran extensión, bilateral. B) Ilustración que muestra el crecimiento del plasmocitoma que rechaza el canal dural y produce sintomatología radicular. C) Tomografía simple en el momento de la biopsia, se observa el plasmocitoma (P) y la aspiración de la aguja empleada (AA).

Los criterios usados en el diagnóstico del caso son los planteados para diferenciar el POS del MM y otras neoplasias de células plasmáticas, dictaminados por la Sociedad de Mieloma Múltiple de Reino Unido<sup>1</sup>; para comprobar el diagnóstico también se procedió a la gammagrafía ósea, como prueba para diferenciar del MM no secretor, demostrando así lesión única y aislada de un tejido óseo específico, con los siguientes criterios todos cumplidos por el paciente reportado:

- Área única de destrucción ósea debido a las células plasmáticas clonales.
- Aspirado aleatorio de médula ósea de cualquier hueso histológicamente normal (< 5% células plasmáticas).
- Resultados normales en el examen del esqueleto, serie radiológica ósea.
- La ausencia de anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal debido a neoplasias de células plasmáticas.
- Suero ausente o bajo nivel urinario de anticuerpos monoclonales: inmunoglobulina (nivel de > 20 g/l sospechoso de MM).
- Sin lesiones adicionales en RMN de la columna vertebral.

Además, en el reporte de la gammagrafía ósea con Tc-99m metildifosfonato (MDP), en dosis de 20 mCi (milicurie), después de 4 horas en fase tardía, se comprobó única captación del radiotrazador entre L2 y L3.

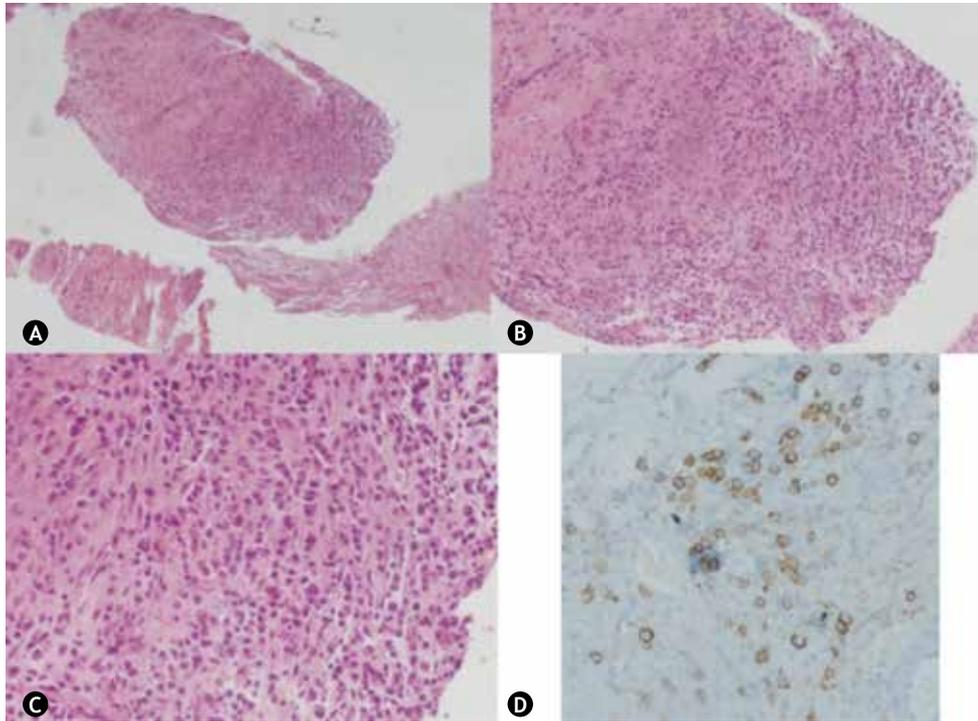
La infección se trató con clindamicina 600 mg vía venosa, cada 8 horas. El manejo del dolor se hizo con tramadol 50 mg vía venosa y parche de buprenorfina. Para el tratamiento de plasmocitoma se empleó RT local, considerando que es una lesión mayor de 5 cm, se utilizó 3,000cGy en 10 fracciones y aumentando a 45Gy en 5 fracciones por persistencia del dolor.

## Discusión

El plasmocitoma solitario es una neoplasia de células plasmáticas poco reportada en la literatura médica, con características de malignidad, pero de buen pronóstico; tiene las mismas particularidades histológicas del MM, por lo tanto es éste el principal diagnóstico diferencial a descartar. La diferencia principal es su localización única y aislada, de ahí su nombre; se reconocen 2 tipos de plasmocitoma: el óseo solitario, proveniente de la médula ósea de los huesos (motivo a discusión) y el solitario extramedular, cuyo origen es en tejidos no medulares principalmente pulmonares y gastrointestinales<sup>2</sup>. La presentación del caso es atípica, pues no está reportado en la bibliografía un plasmocitoma coexistiendo con lesiones infecciosas locales.

## Epidemiología

El POS representa sólo el 5% de todas las neoplasias de células plasmáticas<sup>3</sup>, la proporción entre hombres a mujeres es



Elaborado por autores. Tomado de: Centro de imágenes HJCA.

**Figura 3** A) B) y C) Histología de la biopsia de músculo psoas, vista con objetivo de x10, x40 y x100, respectivamente, se observa infiltración de células mononucleadas de crecimiento difuso en medio de las fibras musculares de psoas. D) Con técnica de inmunohistoquímica se logró comprobar que aquellas células mononucleadas son células plasmáticas, que se tiñen de color marrón ante el reactivo para células CD139.

de 2:1, la edad media de aparición es de 55 años, aumentando la incidencia de forma exponencial a causa de la edad avanzada. La tasa de incidencia más alta es en la raza negra<sup>4</sup>. La principal localización de la lesión por el POS es en los huesos del esqueleto axial, como las vértebras y el cráneo<sup>4</sup>, característica observada en el caso.

### Fisiopatología

La aparición del plasmocitoma depende de la alteración de 3 mecanismos:

1. Alteración en la regulación de la generación de células plasmáticas: hacen referencia a la sobreexpresión de genes que codifican protooncogenes, entre ellos, el EEF1A2 que inhibe la apoptosis y activa segundos mensajeros intracelulares como JAK/STAT y, la señalización AKT que aumentan los eventos de mitosis celular<sup>5</sup>; así como los mecanismos cromosómicos donde está involucrado el alargamiento de los telómeros y la trisomía en el cromosoma 11 en su porción E2, identificados en modelos experimentales en roedores<sup>6</sup>.
2. Fenómenos alterados en la proliferación celular: con la expresión aberrante de genes que codifican proteínas como ciclina D1, ciclina D2, Blimp1, survivina, IL-10 e IL-15 y STAT3, y la activación de NF- $\kappa$ B2, encargados en procesos que aumentan la reproducción celular<sup>7</sup>.

3. Alteraciones en la supervivencia celular, las células plasmáticas pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo por una conexión directa entre una señal externa, con producción de citoquinas sintetizadas *in situ* (anticuerpos protectores) tales como: IL-6 y SDF-1 $\alpha$ , que modifican a moléculas intracelulares como el microARN 24-3p para mejorar el nicho de supervivencia<sup>8</sup>.

### Cuadro clínico

La presentación habitual del POS es el dolor de un tejido óseo específico; sin embargo, un 25% desarrollan disfunción neurológica en forma de compresión neural<sup>9</sup>, como en la experiencia citada del caso en discusión, la neuropatía periférica se asocia con todos los trastornos de células plasmáticas<sup>9</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico consiste en criterios histopatológicos, serológicos e imagenológicos, descartando siempre el MM, es decir, se requiere de células plasmáticas monoclonales demostradas por biopsia, que produzcan infiltración de una sola lesión ósea lítica; ausencia de células plasmáticas clonales en una muestra de médula ósea aleatoria de cualquier hueso; y la ausencia de evidencia de mieloma sistémico (normocalcemia, ausencia de anemia o enfermedad renal atribuible a mieloma)<sup>10</sup> (tabla 1).

**Tabla 1** Diferencias entre plasmocitoma óseo solitario vs. mieloma múltiple

Diagnóstico	Plasmocitoma óseo solitario	Mieloma múltiple
Radiografía	Lesión única, esclerosada	Lesiones múltiples en sacabocados
Resonancia magnética	Única lesión sin afectación a otros huesos, inflamación local	Afectación a varios sitios, con el mismo patrón
Paraproteinemia en suero (proteína M)	Títulos bajos o nulos	Títulos altos
Proteína de Bence-Jones en orina	Ausente o títulos bajos	Presente
Localización	Único y frecuente en esqueleto axial	Múltiple en varios huesos
Asociaciones	No se relaciona con otras alteraciones	Aparece anemia, nefropatía y alteraciones endocrinas todas ellas simultáneas y secundarias al mieloma múltiple
Clínica	Dolor de tejido óseo específico	Diversa afectación en varias localizaciones
Afectación neural	Muy frecuente	Ocasional, depende localización
Metástasis	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Bueno	Reservado
Histología	Infiltración de células plasmáticas anaplásicas	Infiltración de células plasmáticas anaplásicas
Inmunohistoquímica	Una población de linfocitos	Dos o más poblaciones celulares de CD
Radioterapia	Local	Paliativa pero no sola
Quimioterapia	Contraindicado	Indicado desde estadio IIb
Cirugía	Contraindicado	Depende la localización
Biopsia de médula ósea aleatoria	Normal	Alterada
Gammagrafía ósea	Única captación del radio-trazador en una localización ósea específica en fase tardía	Varias captaciones del radio-trazador en varios tejidos óseos en fase tardía

Elaborado por los autores. Tomado de: Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum (UKMF)<sup>2</sup>.

## Patología estructural

En la biopsia de la única lesión lítica se encuentra infiltrado de células plasmáticas, con patrón de crecimiento maligno semejante al MM; el estudio de biopsia se debe complementar con inmunohistoquímica, las células neoplásicas pueden expresar antígenos de células plasmáticas para CD138, CD139 y CD38, pero sin CD19 y CD20, también se pueden encontrar: CD79a, CD56, CD27 y CD44v6<sup>11</sup>. La muestra de biopsia mostró en la inmunohistoquímica una sola estirpe celular que fue CD139.

## Imagenología

El diagnóstico imagenológico de POS requiere la presencia de una lesión ósea solitaria confirmada por estudio óseo, incluyendo RMN o una gammagrafía ósea<sup>12</sup>. Estudios recientes proponen la gammagrafía de receptores de somatostatina para detectar anomalías esqueléticas en pacientes con plasmocitoma y para evaluar la actividad de la enfermedad, especialmente en los pacientes con recidiva o en riesgo a evolucionar a MM<sup>13</sup>. Las imágenes del paciente fueron sugerentes y concordantes con las características de lesión única de POS.

## Laboratorio

Se diferencia del MM por los títulos bajos o nulos de proteína monoclonal (proteína M) en el suero y la misma

característica con la ausencia de proteína de Bence-Jones en orina<sup>10</sup>.

## Historia natural

El POS en ausencia de tratamiento tiene 4 posibilidades en su evolución, éstas son: el desarrollo de MM (65%), la recidiva local (12%), la difusión de una nueva lesión solitaria (15%), y la curación completa. En cuanto al tiempo hasta la progresión a MM, oscila entre 24 a 36 meses<sup>4,11</sup>. Por la dificultad de predecir el pronóstico, la mayoría de los pacientes necesitan un seguimiento posterior para detectar la posible progresión a MM con la vigilancia regular de suero u orina, siendo la inmunoelectroforesis de proteínas séricas, el indicador más preciso de aparición de MM<sup>4</sup>. En cuanto a las recidivas, si éstas aparecen lo hacen con mayor frecuencia tempranamente. También se han realizado investigaciones que proponen a los síntomas neurológicos, presencia de suaves masas de tejido anexo, enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), edad > 55 años y la respuesta a RT, como factores importantes para el pronóstico<sup>14</sup>; se indicaron revisiones periódicas evaluando la evolución neurológica del cuadro y la intensidad del dolor, pero considerando la gran extensión de la lesión, es un factor de riesgo latente para evolucionar a MM.

## Tratamiento

Está contraindicado los procedimientos quirúrgicos puesto que disminuye los linfocitos *Natural Killer* (NK)<sup>15</sup>, la actividad de las células NK es importante para combatir las células cancerosas; también se ha relacionado a la angiogénesis del proceso cicatricial como factores de riesgo a la recidiva, ya que puede suministrar flujo sanguíneo al tumor remanente, esto puede beneficiar a la recurrencia local, la formación de la enfermedad metastásica y la activación de micrometástasis latentes<sup>15</sup>. La RT es el tratamiento de elección para POS, ya que favorece al control local de la enfermedad en un 90% de los pacientes; la dosificación depende del tamaño del plasmocitoma en la RMN, se recomienda que si es menor de 2 cm, el tratamiento debe ser a una dosis de 40Gy en 20 fracciones (grado de recomendación B, evidencia de nivel III), mientras que para los tumores > 5 cm una dosis mayor de 50Gy en 25 fracciones (grado de recomendación C, evidencia de nivel IV)<sup>1,12</sup>, el tumor del paciente es de gran extensión y se encuentra en el psoas, por lo tanto se trató con dosis de 50Gy.

La quimioterapia adyuvante no tiene ningún efecto beneficioso sobre el control de la enfermedad o la prevención de la progresión del POS a MM<sup>3</sup>, la quimioterapia debe restringirse ya que la exposición temprana puede acelerar la progresión de los subclones resistentes y, por lo tanto, limitar las opciones terapéuticas posteriores<sup>3</sup>. En el presente caso se recurrió al aumento de la dosificación de RT ante el aumento del dolor; actualmente se realizan controles imagenológicos y serológicos periódicos y hasta el momento no se ha evidenciado paraproteinemia, ni en suero ni en orina.

## Conclusiones

Después de la revisión bibliográfica se puede decir que el caso se correlaciona con la clínica, la epidemiología y obedece todos los criterios diagnósticos para garantizar la correcta etiología del cuadro, la peculiaridad de coexistencia de infección en músculo psoas puede tener su causalidad sabiendo que el paciente está expuesto a elementos intravenosos en su tratamiento con hemodiálisis, donde la diseminación hematogena de un organismo productor de abscesos como el *S. aureus* puede atacar una zona vulnerable con tejidos inflamados, membranas celulares lábiles y muy irrigados como lo es el área del plasmocitoma, por lo tanto la infección es incidental y no está reportada en la literatura médica; el paciente tiene lesiones extensas, por lo que se debe seguir el caso con mayor minuciosidad y cuidar el periodo de 6 meses de posibles complicaciones, ya que el mayor riesgo se presenta tempranamente y después de este tiempo será menor la probabilidad de progresión a MM y mejorará su pronóstico.

## 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. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124(1):717-726.
2. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;1(1):373-376.
3. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(1):4701-4705.
4. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Yaman Agaoglu F, et al. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Scientific World Journal* 2012;20(12):957-965.
5. Li Z, Qi CF, Shin DM, et al. Eef1a2 promotes cell growth, inhibits apoptosis and activates JAK/STAT and AKT signaling in mouse plasmacytomas. *PLoS ONE* 2010;5(5):107-155.
6. Kuzyk A, Mai S. Selected telomere length changes and aberrant three-dimensional nuclear telomere organization during fast-onset mouse plasmacytomas. *Neoplasia* 2012;14(4):344-351.
7. McCarthy BA, Yang L, Ding J, et al. NF-κB2 mutation targets survival, proliferation and differentiation pathways in the pathogenesis of plasma cell tumors. *Cancer* 2012;29(12):203-5.
8. Gabler J, Wittmann J, Porstner M, et al. Contribution of microRNA 24-3p and Erk1/2 to interleukin-6-mediated plasma cell survival. *J Immunol* 2013;43(11):3028-3037.
9. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014;120(4):1083-1099.
10. Di Micco P, Di Micco. Up-date on solitary plasmacytoma and its main differences with multiple myeloma. *B Exp Oncol* 2005;27(1):7-12.
11. Zuo Z, Liu WP, Tang Y, et al. Solitary plasmacytoma of bone: a clinicopathologic, immunohistochemical and immunoglobulin gene rearrangement study. *Xue Za Zhi* 2010;39(3):177-182.
12. Chargari C, Vennarini S, Servois V, et al. Place of modern imaging modalities for solitary plasmacytoma: toward improved primary staging and treatment monitoring. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82(2):150-158.
13. Agool A, Slart RH, Dierckx RA, et al. Somatostatin receptor scintigraphy might be useful for detecting skeleton abnormalities in patients with multiple myeloma and plasmacytoma. *J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):124-130.
14. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myelomaprotein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *J Nucl Med Mol Imaging* 2006;10:251-256.
15. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003;101:1715-1719.



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

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO

# Fibrosarcoma de la parrilla costal, resección y reconstrucción con malla de polipropileno y metilmetacrilato

José Sebastián Villalón-López<sup>a,\*</sup>, Alfredo Rodríguez-Pérez<sup>b</sup>, Salvador Meléndez-Rodríguez<sup>c</sup>, Ana-Luisa Nava-Sierra<sup>d</sup>, Rosalía Souto-del Bosque<sup>d</sup> y Pedro Gonzalo Méndez-Sashida<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital de Ginecopediatría N° 48, Centro Médico Nacional de León, León, Gto, México

<sup>b</sup> Servicio de Ortopedia, Hospital de Ginecopediatría N° 48, Centro Médico Nacional de León, León, Gto, México

<sup>c</sup> Servicio de Anestesiología, Hospital de Ginecopediatría N° 48, Centro Médico Nacional de León, León, Gto, México

<sup>d</sup> Servicio de Radioterapia, Hospital de Ginecopediatría N° 48, Centro Médico Nacional de León, León, Gto, México

<sup>e</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Ginecopediatría N° 48, Centro Médico Nacional de León, León, Gto, México

### PALABRAS CLAVE

Sarcoma de la parrilla torácica; Resección de parrilla torácica; Tumores de la parrilla torácica; Reconstrucción de la parrilla torácica; México.

**Resumen** Los sarcomas son raras neoplasias que ocupan menos del 1% de los tumores malignos. En la parrilla costal estas neoplasias representan el 50% de los tumores primarios, son neoplasias agresivas que requiere de tratamiento multimodal, cirugía y radioterapia con tratamientos estándar, la quimioterapia está indicada como manejo neoadyuvante en tumores no operables o enfermedad metastásica.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 27 años de edad, con un fibrosarcoma de la parrilla costal, quien fue sometida a resección amplia de la lesión y lobectomía pulmonar superior izquierda, reconstrucción inmediata con prótesis “sándwich” con malla de polipropileno y metilmetacrilato, además de radioterapia complementaria. A 2 años de seguimiento sin evidencia de actividad de la enfermedad.

### KEYWORDS

Chest wall sarcoma; Chest wall resection; Chest wall tumors; Chest wall reconstruction; Mexico.

**Chest wall fibrosarcoma, resection and reconstruction with polypropylene mesh and methyl-methacrylate**

**Abstract** Sarcomas are rare tumors that are less than 1% of malignant tumors. In chest wall, these neoplasms occur 50% of primary tumors, are aggressive neoplasms that requires multimodal treatment, surgery and radiotherapy are standard treatments, chemotherapy is indicated as neoadjuvant management in inoperable tumors or metastatic disease.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Oncología, Hospital de Ginecopediatría N° 48 Centro Médico Nacional de León, IMSS, C.P. 37000, León, Gto., México. Correo electrónico: jsvillalon@yahoo.com (José Sebastián Villalón-López).

We report the case of 27 years old woman, with fibrosarcoma of the chest wall, who underwent wide resection and upper lobectomy left lung, immediate reconstruction with "sandwich" prosthesis with polypropylene mesh and methyl-methacrylate, plus adjuvant radiotherapy; two years follow-up without evidence of disease activity.

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

## Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas del tejido mesenquimatoso; representan menos del 1% de los tumores malignos.

En la Unión Americana para el 2014, se estiman 12,020 nuevos casos de sarcomas de tejidos blandos y por tanto, 4,740 muertes son esperadas como consecuencia de la enfermedad<sup>1</sup>.

Los sarcomas de la parrilla torácica son un grupo raro de neoplasias que por su histogénesis pueden derivar del tejido óseo, tejidos blandos o cartilago. Representan aproximadamente el 50% de los tumores primarios de la parrilla costal; el 55% de estos tumores derivan de hueso o cartilago y 45% proviene de tejidos blandos<sup>2</sup>. Los sarcomas de la parrilla costal representan el 20% de todos los sarcomas de tejidos blandos<sup>3</sup>.

La cirugía es el tratamiento primario de los sarcomas de tejidos blandos. La resección capsular es inadecuada para curación; siendo la tasa de recurrencia local mayor del 90%. Se acepta un margen quirúrgico adecuado para tumores de alto grado de 4 cm; y para tumores de bajo grado e intermedios, un margen de 1 a 2 cm es suficiente<sup>4</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con un sarcoma de alto grado de la parrilla costal, tratada con cirugía y radioterapia complementaria, que a 2 años de operada, se encuentra viva sin evidencia de actividad de la enfermedad.

## Presentación del caso

Mujer de 27 años de edad, sin antecedentes de importancia, referida al Servicio por presentar aumento de volumen en la pared del tórax de 3 meses de evolución, que afecta la glándula mamaria izquierda. La lesión es indolora en un inicio, un mes previo a su valoración presenta dolor asociado que incrementa con el esfuerzo y disminuye con el reposo, refiere además pérdida de peso de aproximadamente 3 Kg desde hace 6 meses; sin otro síntoma acompañante.

Clínicamente, presenta un tumor en la cara anterior del tórax de 18 cm de diámetro, retropectoral, firmemente adherido a la parrilla costal, que afecta la mitad superior de la glándula mamaria izquierda desde el borde inferior de la clavícula hacia arriba, la línea paraesternal izquierda hacia adentro, la línea axilar anterior hacia afuera y hacia abajo se extiende hasta el nivel medio del pezón. La axila y la región supraclavicular ipsilaterales sin adenopatías palpables.

En una mastografía se aprecia una lesión de tejidos blandos retropectoral izquierda, sin afectar la glándula mamaria.

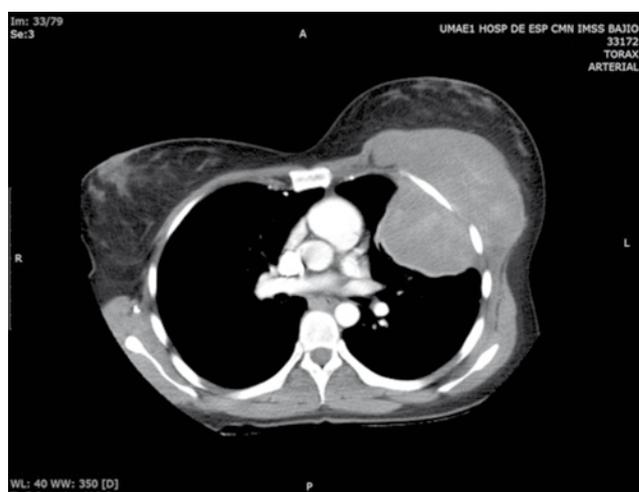
La radiografía simple de tórax muestra una opacidad en la mitad superior del hemitórax izquierdo con afección de

tejidos blandos extrapulmonares; los arcos costales, el parénquima y la silueta cardiaca son normales.

Una tomografía computarizada de tórax revela una masa lobulada, de bordes bien definidos, con dimensiones de 10.5 x 10 x 8.9 cm de diámetro en la parte anterior del hemitórax izquierdo por debajo del músculo pectoral, la cual produce engrosamiento del mismo, perdiendo la interfaz grasa. Dicha lesión se extiende a través de los espacios intercostales, sin producir erosión ni destrucción ósea. Hacia el interior del tórax, de forma extrapulmonar, comprime el lóbulo superior sin producir infiltración aparente al parénquima pulmonar. Presenta refuerzo heterogéneo a la administración del medio de contraste. No se aprecian crecimientos ganglionares mediastinales, ni lesiones nodulares en el resto del parénquima pulmonar. El corazón y los grandes vasos están respetados por la lesión, no hay adenomegalias mediastinales (fig. 1).

Se le tomó biopsia con aguja de corte, la cual demostró una lesión mesenquimatoso, con patrón morfológico fusocelular y alto índice de mitosis anormales (3 a 4 x campo), con citogénesis no determinada sólo por morfología.

El panel de inmunohistoquímica demostró negatividad a desmina, actina, proteína S-100, CD99, CD117, citoqueratinas AE1 y AE3, B-catenina, calretinina, enolasa específica; el Ki67 positivo sólo en 5% de las células tumorales.



**Figura 1** Imagen arterial de tomografía computarizada de tórax, en la que se aprecia tumor en parrilla costal; lesión mixta con reforzamiento por medio de contraste, con protrusión hacia la glándula mamaria, la cual desplaza de manera anterior, presenta componente intratorácico adyacente al mediastino anterosuperior.

Se concluye que se trata de un sarcoma de alto grado histológico, de citogénesis no definida. Se propone resección amplia de parrilla costal y reconstrucción con malla de polipropileno y metilmetacrilato.

Es sometida a toracotomía izquierda y resección en bloque de tumor de parrilla torácica y lobectomía superior izquierda (fig. 2). Resección de segundo, tercero y cuarto arcos costales anteriores izquierdos (fig. 3). Reconstrucción inmediata con prótesis "sándwich" con malla de polipropileno y metilmetacrilato (fig. 4).

La evolución postoperatoria de la paciente es satisfactoria siendo extubada de forma inmediata al término de la cirugía, la sonda endopleural es retirada al cuarto día del postoperatorio y es egresada de la Unidad 6 días después de haber sido intervenida.

El reporte histopatológico definitivo demuestra un sarcoma de partes blandas de alto grado histológico, con un alto índice de mitosis anormales, tumor de 11 cm de diámetro mayor que infiltra músculos intercostales, identificando 3 arcos costales con longitud de 9 y 1.3 cm de diámetro, estando atrapadas por el tumor pero no infiltrados, el tumor llega a tener contacto con la pleura parietal e infiltra focalmente la pleura visceral sin afectación del parénquima pulmonar subyacente, el bronquio e hilio vascular pulmonar están libres de tumor. El margen quirúrgico circunferencial más estrecho a 28 mm del tumor. Debido a la naturaleza de la enfermedad por tratarse de un sarcoma de alto grado histológico, se pide consulta de valoración al Servicio de Radioterapia.

Es aceptada para tratamiento a la pared costal izquierda, recibiendo 45Gy en 25 fracciones campos tangenciales, finaliza su terapia sin complicaciones.

Una tomografía de control a los 12 meses después de finalizado el tratamiento, evidencia integración al 100% de la prótesis de metilmetacrilato, además de cambios posquirúrgicos en segundo, tercero y cuarto arcos costales anteriores izquierdos, consolidación apical izquierda y mínimo derrame pleural izquierdo.



**Figura 2** Fotografía de la pieza de resección quirúrgica compuesta por sarcoma de la parrilla torácica y los arcos costales anteriores del tercero al quinto, así como el lóbulo pulmonar superior izquierdo (flechas) y el hilio pulmonar-língula (\*).

A 24 meses de finalizado el tratamiento, la paciente se encuentra viva y sin datos de actividad tumoral.

## Discusión

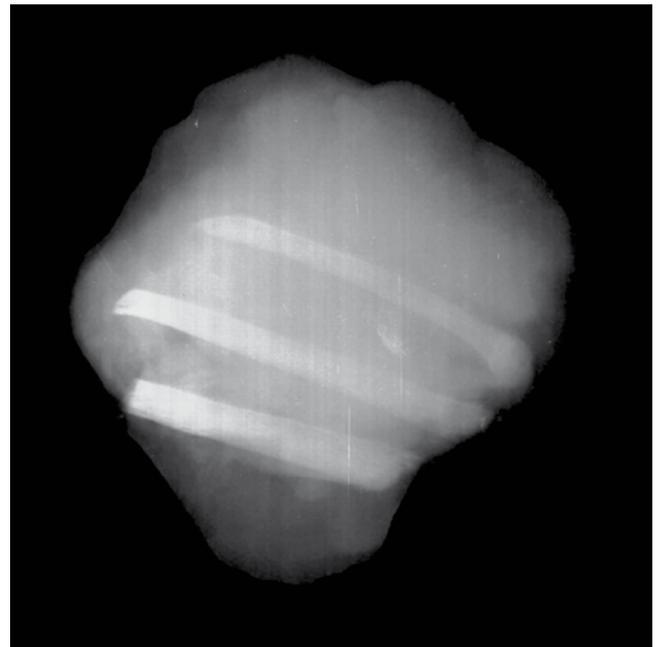
Los tumores primarios de la parrilla costal son clasificados de acuerdo al tejido del que se originan, ya sea los que derivan de tejidos blandos o lesiones esqueléticas<sup>5</sup>.

Los fibrosarcomas son sarcomas de tejidos blandos que ocurren habitualmente en adultos como una masa heterogénea visualizada en los estudios de tomografía computarizada o en la resonancia magnética nuclear, esto debido a la necrosis y hemorragia que suele ocurrir en este tipo de tumores<sup>5</sup>.

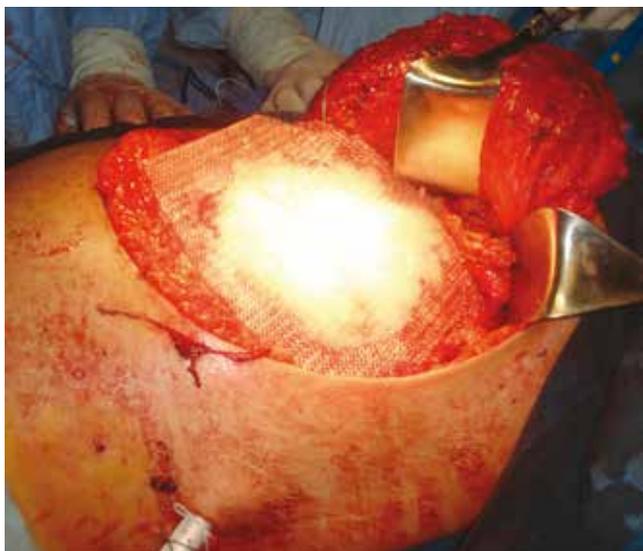
La telerradiografía posteroanterior del tórax es el estudio de imagen primario para evaluar los tumores de la parrilla costal, la cual nos ayuda a detectar y localizar la lesión así como determinar invasión cortical. La tomografía computarizada es más sensible para apreciar calcificaciones en la matriz tumoral y destrucción cortical, además de que nos ayuda a caracterizar y definir la extensión del tumor; los estudios por resonancia magnética nuclear proveen información adicional de acuerdo a la extensión del tumor, así como su caracterización tisular<sup>6</sup>.

Más recientemente se ha empleado la fusión de imágenes entre la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada (PET-CT), empleando diversos radio-trazadores para categorizar lesiones metabólicamente activas, el más empleado es la 18-fluorodeoxiglucosa (<sup>18</sup>FDG). El valor estandarizado de captación o SUV ha sido asociado con el pronóstico en los pacientes con sarcomas<sup>7</sup>.

Un estudio llevado a cabo por Tateishi et al.<sup>7</sup> encaminado a investigar el valor pronóstico de <sup>18</sup>FDG PET-CT en 42



**Figura 3** Radiografía intraoperatoria de la pieza de resección de parrilla torácica, compuesta por tumor, arcos costales anteriores y lóbulo pulmonar superior izquierdo. Nótase integridad de la cortical ósea.



**Figura 4** Imagen intraoperatoria de la reconstrucción de la parrilla torácica, compuesta por un "sándwich" de malla de polipropileno y metilmetacrilato.

pacientes con sarcomas de la parrilla torácica, determinó en el análisis multivariado que los factores pronósticos de sobrevida libre de recurrencia son la resección completa de la lesión, el  $Ki67 < 32.5$  y el  $SUV_{máx} < 10.2$ ; en tanto que para la sobrevida global, solamente la resección completa de la lesión y el  $SUV_{máx} < 10.2$  fueron los factores con significancia estadística.

Otro estudio canadiense de Roberge et al.<sup>8</sup>, sobre el valor del PET-CT como método de estadificación primaria en 109 pacientes con sarcomas, encontró un valor predictivo negativo de enfermedad metastásica del 89% con una especificidad del 96%; el valor predictivo positivo fue del 79%; la sensibilidad para la detección de metástasis fue del 52%; en este estudio, 5 pacientes (4.5%) fueron sobreestadificados mediante esta técnica, en un paciente se encontró un carcinoma broncogénico de células no pequeñas de 8 mm no diagnosticado previamente.

El tratamiento de los sarcomas de la parrilla costal es multimodal, el tratamiento primario de elección continúa siendo la resección quirúrgica con márgenes negativos; seguida de radioterapia complementaria y quimioterapia en tumores localmente avanzados o metastásicos.

En una revisión de Salas et al.<sup>9</sup>, llevada a cabo en 22 instituciones en un periodo de 27 años, encontró 372 pacientes con sarcomas del tronco; de éstos, 283 (82.5%) se localizaron en el tórax, en tanto que 42 (12.3%) en la pared abdominal y 18 (5.2%) en la pelvis. Los objetivos primarios de la revisión fueron la evaluación de la sobrevida global, la sobrevida libre de metástasis y la sobrevida libre de recurrencia local. El tratamiento primario fue la resección quirúrgica con márgenes negativos en 272 casos (79.3%). Ciento cuarenta y ocho (43.1%) de los pacientes, recibieron radioterapia postoperatoria y solamente 7 casos (2%) la requirieron de forma prequirúrgica con la finalidad de reducir el volumen tumoral. Veintitrés (6.7%) de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y 62 (18%) la recibieron complementaria a la cirugía; 17 pacientes (5%)

recibieron manejo con quimioterapia pre y postoperatoria; la quimioterapia paliativa fue empleada en 21 casos (6%). Todos los pacientes que recibieron quimioterapia fueron tratados con regímenes basados en el uso de antraciclinas; una media de 3 medicamentos fue empleada y una media de 6 ciclos fue administrada. La tasa de recurrencia local fue del 24.2% (83 pacientes) y la tasa de recurrencia a distancia fue del 26.2% (90 pacientes). La sobrevida global a 5 años fue de 60.4% y a 10 años de 53.7%. La sobrevida libre de recurrencia local a 5 años fue de 58.4% y a 10 años de 66.4%. Finalmente, la sobrevida libre de metástasis a 5 años fue de 68.9% y a 10 años de 66.4%. La mortalidad asociada al tumor fue del 30.6%. En el análisis multivariado, los factores pronósticos asociados a sobrevida libre de recurrencia local fueron el grado histológico y el no haber recibido radioterapia previamente; los factores asociados a la sobrevida libre de metástasis a distancia fueron el tamaño del tumor, el grado histológico y el no empleo de radioterapia previa; por último, los factores pronósticos de sobrevida global en el análisis multivariado fueron la edad, el no empleo de radioterapia previa, el tamaño tumoral, la profundidad de la lesión, el grado histológico y la resección quirúrgica completa del tumor. La variedad histológica de mal pronóstico fue el angiosarcoma, en tanto que el dermatofibrosarcoma *protuberans* fue un hallazgo histológico favorable.

Resultados similares fueron obtenidos por Wouters et al.<sup>10</sup> pertenecientes al grupo Noruego, quienes estudiaron 127 pacientes con sarcomas de tórax, 83 de ellos con tumores primarios y 44 con tumores recurrentes, la resección total de la lesión con márgenes quirúrgicos macroscópicamente negativos fue obtenida en 80% de los tumores primarios y solamente en 61% de los tumores recurrentes. Con una media de seguimiento de 73 meses, 48% de los sarcomas recurrentes tuvieron una segunda recurrencia contra solamente 24% de los sarcomas resecados de manera primaria; 21 pacientes (25%) del grupo de tumores primarios desarrollaron recurrencia a distancia contra 12 (27%) del grupo de sarcomas recurrentes; los órganos más comúnmente afectados fueron pulmón, hueso, hígado y cerebro. La sobrevida promedio a 5 años fue del 50% en sarcomas recurrentes y de 63% en sarcomas primarios.

Varias opciones de reconstrucción de la parrilla torácica posterior a defectos por resecciones tumorales han sido propuestas, estos métodos incluyen reconstrucción con tejido autólogo o reconstrucciones con materiales protésicos, dentro de los primeros se pueden mencionar injertos pediculados y libres, colgajos de músculos dorsal ancho, colgajo transversal de músculo de recto abdominal (TRAM), colgajo de pectoral, serrato, deltoides o trapecio, colgajos de omento o injertos fenestrados de piel; las reconstrucciones con materiales protésicos incluyen malla de polipropileno, malla de Marlex®, malla de Vicryl™, mallas de politetrafluoroetileno (PTFE), así como prótesis "sándwich" con 2 capas de malla de polipropileno y metilmetacrilato<sup>11,12</sup>. Un novedoso sistema de reconstrucción de la parrilla torácica fue descrito por Gonfiotti y su grupo de trabajo<sup>13</sup>, los cuales emplearon un sistema de prótesis costales de titanio en forma de arco denominado STRATOS (por sus siglas en inglés, *Strasbourg Thoracic Osteosyntheses System*) para la reconstrucción del esternón y la parrilla costal en una mujer de 65 años con un condrosarcoma del esternón que invadía al manubrio esternal, se le realizó resección total del esternón,

con arcos costochondrales y el tercio interno de las clavículas; un parche de politetrafluoroetileno fue colocado para proteger al mediastino, una placa de titanio y 4 arcos costales fueron reconstruidos utilizando prótesis STRATOS; éstas fueron cubiertas con un *flap* de músculo pectoral.

La reconstrucción “sándwich” con malla de polipropileno y metilmetacrilato provee rigidez y estabilidad de la pared torácica, evita los movimientos paradójicos del tórax que pueden causar una ventilación ineficiente, además de que protege las estructuras vitales subyacentes y restaura el contorno corporal<sup>11</sup>.

En una revisión retrospectiva de 41 pacientes con tumores primarios de la parrilla torácica, Athanassiadi K et al.<sup>14</sup> en un periodo de 10 años encontró que 44% de sus pacientes (18 casos) fueron tratados por tumores malignos primarios de la parrilla torácica, 9 de sus pacientes con tumores que derivaron de tejidos blandos y de éstos, 2 correspondieron a fibrosarcomas. El 73% de los pacientes se presentó con una masa o tumor en el tórax y 60.5% presentó dolor asociado a la lesión como primera manifestación; 17 pacientes (7%) fueron asintomáticos y descubiertos por estudios rutinarios por otra causa. El tratamiento primario de los tumores malignos fue la resección quirúrgica. Tres pacientes (17%) fueron reconstruidos con prótesis “sándwich” con malla de Marlex® y metilmetacrilato. La mortalidad global a 5 años fue del 66.7% (12 casos) en el total de la serie.

## Conclusiones

Los sarcomas de la parrilla torácica son tumores raros, de un comportamiento clínico, en ocasiones indolentes; los fibrosarcomas son tumores particularmente raros.

El diagnóstico está basado en el análisis histopatológico de la lesión, la extensión de la enfermedad puede realizarse con estudios de imagen como tomografía o resonancia, la tomografía por emisión de positrones debe emplearse en circunstancias específicas (cuando la tomografía o la resonancia no sean concluyentes).

El tratamiento de elección en caso de ser posible es el quirúrgico, márgenes negativos están asociados a un mejor control local y una mayor supervivencia libre de enfermedad. La radioterapia ha demostrado mejoría en el control local de la enfermedad y el empleo de quimioterapia no es estándar, éste se usa en enfermedad localmente avanzada no reseca-ble o enfermedad metastásica.

Existen varias opciones de reconstrucción de la parrilla torácica; la prótesis “sándwich” con malla de polipropileno y metilmetacrilato continúa siendo una opción viable en muchos pacientes.

El caso que presentamos fue manejado en forma multimodal; cirugía con márgenes quirúrgicos amplios (28 mm),

reconstrucción con prótesis “sándwich” y radioterapia complementaria. A 2 años de seguimiento, la paciente se encuentra viva sin evidencia de actividad de la enfermedad.

## 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. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
2. Shah AA, D'Amico TA. Primary chest wall tumors. *J Am Coll Surg* 2010;210(3):360-366.
3. Sugarbaker PH. Management of truncal sarcoma. En: Malawer MM, Sugarbaker PH (editors). *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 165-177.
4. David EA, Marshall MB. Review of chest wall tumors: A diagnostic, therapeutic, and reconstructive challenge. *Semin Plast Surg* 2011;25(1):16-24.
5. Smith SE, Keshavjee S. Primary chest wall tumors. *Thorac Surg Clin* 2010;20(4):495-507.
6. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, et al. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 2. Malignant tumors. *Radiographics* 2003;23(6):1491-1508.
7. Nishiyama Y, Tateishi U, Kawai A, et al. Prediction of Treatment Outcomes in Patients with Chest Wall Sarcoma: Evaluation with PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):912-918.
8. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, et al. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:960194.
9. Salas S, Bui B, Stoeckle E, et al. Soft tissue sarcomas of the trunk wall (STS-TW): a study of 343 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol* 2009;20(6):1127-1135.
10. Wouters MW, van Geel AN, Nieuwenhuis L, et al. Outcome after surgical resections of recurrent chest wall sarcomas. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5113-5118.
11. Skoracki RJ, Chang DW. Reconstruction of the chest wall and thorax. *J Surg Oncol* 2006;94(6):455-465.
12. Mansour KA, Thourani VH, Losken A, et al. Chest wall resections and reconstruction: a 25-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1720-1725.
13. Gonfiotti A, Santini PF, Campanacci D, et al. Malignant primary chest-wall tumours: techniques of reconstruction and survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(1):39-45.
14. Athanassiadi K, Kalavrouziotis G, Rondogianni D, et al. Primary chest wall tumors: early and long-term results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(5):589-593.