

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 14, NÚM. 1, ENERO-FEBRERO 2015

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Cáncer de cabeza y cuello

ARTÍCULOS ORIGINALES

Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral

Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda

Factores asociados a enfermedad residual en el cono central

Tratamiento laparoscópico del cáncer de endometrio. Experiencia institucional

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Alteraciones de la imagen corporal en pacientes con cáncer de nariz sometidos a rinectomía

Papel de CYP2B6 y ALDH1A1 en la resistencia farmacológica del meduloblastoma a ciclofosfamida

Propuesta de un modelo de análisis del maltrato en la relación médico-paciente

CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma y embarazo

Tumor de ciego, causa de intususcepción intestinal. Caso clínico

Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide



www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

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

Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dirico

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte, México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

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

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Enero-Febrero 2015, Vol. 14, Núm. 1

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 páncreas. 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

- Head and neck cancer 1
José Francisco Gallegos-Hernández

ORIGINAL ARTICLES

- Analysis of the efficacy of neoadjuvant treatment on adding preoperative sequential fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in advanced breast cancer: preliminary tumor response results 3
Nicolás Ramírez-Torres Nicolás et al.

- Immunophenotype in cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia 13
Miguel Ángel Palomo Colli et al.

- Factors associated with residual disease in the central cone 21
Juan Manuel Carvajal Pliego et al.

- Laparoscopic treatment of endometrial cancer. Institutional experience 28
Erick Rolando Rocha-Guevara et al.

REVIEW ARTICLES

- Impact of rhinectomy on the body image in nose cancer patients 36
Diana Chavelas Hernández et al.

- Role of CYP2B6 and ALDH1A1 in medulloblastoma resistance to cyclophosphamide 46
Darwin Ulises Tamayo-Chuc et al.

Contenido

EDITORIAL

- Cáncer de cabeza y cuello 1
José Francisco Gallegos-Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida preoperatorios en cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral 3
Nicolás Ramírez-Torres Nicolás et al.

- Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda 13
Miguel Ángel Palomo Colli et al.

- Factores asociados a enfermedad residual en el cono central 21
Juan Manuel Carvajal Pliego et al.

- Tratamiento laparoscópico del cáncer de endometrio. Experiencia institucional 28
Erick Rolando Rocha-Guevara et al.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Alteraciones de la imagen corporal en pacientes con cáncer de nariz sometidos a rinectomía 36
Diana Chavelas Hernández et al.

- Papel de CYP2B6 y ALDH1A1 en la resistencia farmacológica del medulloblastoma a ciclofosfamida 46
Darwin Ulises Tamayo-Chuc et al.

Contents

Proposal for a physician-patient-abuse model of analysis 53

Humberto Bautista-Rodríguez et al.

CLINICAL CASES

Osteosarcoma and pregnancy 57

Carla María Vallejo Narváez et al.

Cecum tumor, a cause of intestinal intussusception: case report 62

Zaira Eunice Montes Osorio et al.

Case Report: Extra-Lymphoid MALT Non-Hodgkin Lymphoma 66

Eliana Cristina Buendía López et al.

Contenido

Propuesta de un modelo de análisis del maltrato en la relación médico-paciente 53

Humberto Bautista-Rodríguez et al.

CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma y embarazo 57

Carla María Vallejo Narváez et al.

Tumor de ciego, causa de intususcepción intestinal. Caso clínico 62

Zaira Eunice Montes Osorio et al.

Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide 66

Eliana Cristina Buendía López et al.



EDITORIAL

Cáncer de cabeza y cuello

Head and neck cancer

Se conoce como cáncer de cabeza y cuello (CACYC) al carcinoma epidermoide que se origina en el epitelio que recubre las mucosas del área cervicofacial. Esta neoplasia es de pronóstico y terapéutica variables que dependen del sitio de origen del tumor; sin embargo, las neoplasias de este tipo tienen 2 causas etiológicas en común: la intoxicación con alcohol-tabaco y/o la infección por el virus del papiloma humano (VPH). A pesar de que no ocupa los primeros lugares en cuanto a prevalencia mundial, la incidencia de CACYC ha mostrado un incremento importante en las últimas 2 décadas y ha pasado del decimotercero al sexto lugar según los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud.

En su último reporte de 2012, GLOBOCAN informa que, en 2008, medio millón de personas padecían CACYC a escala mundial y se registraron 320,000 muertes debido a esta neoplasia. México no se encuentra entre los primeros 20 lugares de mayor frecuencia en el mundo, pero sí entre los primeros 5 de América Latina, con un riesgo relativo de 7.5/100,000 habitantes y del 0.88%, aunque también se ha reportado un incremento constante en la prevalencia, principalmente en mujeres menores de 40 años no consumidoras de tabaco y alcohol, muy probablemente debido a alteraciones genéticas¹ o bien a la infección por VPH.

No obstante, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reporta que la prevalencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe registrada entre 2004 y 2006 permanece estable y representa entre el 1.29 y el 1.44% de todos los casos registrados de cáncer. Sin embargo, diversas instituciones en el país coinciden en que existe un incremento evidente en la prevalencia de esta enfermedad, principalmente en la cavidad oral y sobre todo en la lengua^{2,3}.

La infección por VPH 16 reviste gran importancia no solo desde el punto de vista etiológico, sino también pronóstico y terapéutico. Aproximadamente entre el 50 y el 75% de los pacientes con CACYC presentan esta infección y, si bien es más frecuente en el cáncer orofaríngeo, principalmente amigdalino, más de un tercio de las personas con cáncer de cavidad oral y laringe la padece. Su importancia es tal, que

en la actualidad el CACYC es considerado en cierta medida una enfermedad de transmisión sexual, y se ha planteado la pertinencia de incluir la población masculina en los programas de vacunación anti-VPH con el objeto de disminuir su prevalencia⁴, además de la necesidad de diseñar programas de detección que permitan identificar, en individuos que por su estilo de vida presentan alto riesgo, lesiones preneoplásicas causadas por el VPH.

El pronóstico de los pacientes VPH(+) es mejor en comparación con el grupo de pacientes VPH(-), probablemente debido a que la intensidad de la intoxicación por alcohol-tabaco suele ser menor. Sin embargo, cuando el paciente es VPH(+) y además tiene un historial de consumo de alcohol-tabaco, el pronóstico es más sombrío.

Actualmente se investiga si en los pacientes VPH(+) no bebedores-fumadores el tratamiento pudiera ser menos agresivo en virtud del mejor pronóstico que presentan; sin embargo, aún no se cuenta con el suficiente nivel de evidencia para asegurarlo⁵, de modo que la terapéutica sigue basándose en la etapa y los factores pronóstico conocidos.

Por el sitio de origen, el CACYC es una enfermedad devastadora, tiene enormes repercusiones no solo en la pérdida de personas en edad productiva, sino en la calidad de vida de los supervivientes. Por tal motivo, la búsqueda de terapéuticas que ofrezcan un control oncológico adecuado y calidad de vida satisfactoria ha sido constante. Históricamente, esta neoplasia se ha tratado, ya sea con una sola modalidad terapéutica (cirugía o radiación) en etapas iniciales, o en forma combinada (generalmente cirugía seguida por radiación) en etapas avanzadas. Sin embargo, la incorporación de tratamientos sistémicos (quimioterapia y terapias dirigidas) ha ofrecido una nueva perspectiva en cuanto al tratamiento de esta enfermedad. Dichos tratamientos y el conocimiento de factores pronósticos han permitido que en la actualidad puedan seleccionarse pacientes en quienes es factible la preservación orgánica con un control oncológico similar al que se obtenía anteriormente con tratamientos radicales.

Estos tratamientos no están exentos de morbilidad y complicaciones y aún se discute cuáles son las indicaciones precisas, la secuencia terapéutica ideal y los mejores esquemas terapéuticos. Todavía está por definirse en qué pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado se puede intentar, por ejemplo, conservar la laringe y cuál es el mejor método: concomitancia, inducción, etc.

El advenimiento de mejores técnicas de radioterapia, como la intensidad modulada, ha permitido disminuir la morbilidad secundaria a dicho tratamiento, principalmente en la esfera de la deglución, lo cual suele ser una complicación mayor en pacientes con cáncer en las vías aerodigestivas superiores.

En la actualidad, el objetivo del tratamiento en los pacientes candidatos a intento preservador de órgano consiste en obtener control local, curación oncológica y conservación de un órgano funcional; esto es, mantener la capacidad tanto de deglutir normalmente por la vía oral como de ventilar con normalidad. Esta meta aún no se ha logrado en forma rutinaria en todos los enfermos. Sin duda, la posibilidad de seleccionar a los pacientes en quienes se tendrá éxito es un reto para el futuro inmediato.

Un grupo interesante de pacientes lo constituye aquel con neoplasias localmente avanzadas cuya resección implica un deterioro importante de la calidad de vida por las secuelas que esta deja. En ellos, la administración de quimioterapia neoadyuvante con el objeto de “disminuir el estadio” y ofrecer cirugía de menor magnitud (“hacerlos resecables”) seguida por radiación podría ser, eventualmente, una alternativa adecuada a la paliación exclusivamente con radioterapia. Sin duda, la posibilidad de identificar a estos pacientes y definir el mejor esquema de medicación permitirá que esta terapéutica aún no considerada válida pueda ser una realidad, en un intento por mejorar la supervivencia de pacientes cuyo pronóstico hasta el día de hoy es considerado sumamente precario.

A pesar de los progresos multidisciplinarios que se han producido en los últimos años, la supervivencia global del CACYC sigue siendo mala debido a que la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas. Las dificultades que enfrentan los pacientes para un rápido acceso al sistema de salud y a los centros de alta especialidad son probablemente el mayor obstáculo que se ha de superar. Por ejemplo: la media del retraso entre el momento en que inicia la sintomatología y el momento en que se accede a la primera consulta de especialidad es de 9 meses en el Hospital de Oncología. Si tomamos en cuenta que el pronóstico del cáncer de la cavidad oral es malo a partir de los 4 milímetros de espesor tumoral, podemos deducir que el tiempo perdido es enorme.

Por lo anterior, es imprescindible enseñar al médico de primer contacto a identificar a los pacientes con alto riesgo de CACYC, la sintomatología y los signos incipientes y facilitar institucionalmente la derivación rápida de los pacientes a los centros de referencia. La identificación de lesiones preneoplásicas e iniciales y su rápida atención terapéutica son, sin duda, las 2 únicas variables que podrán mejorar la supervivencia de las personas con cáncer de las vías aerodi-

gestivas superiores, incluso a un costo inferior al que actualmente esto implica.

Asimismo, es importante mejorar la educación sanitaria en la población abierta, hacer de su conocimiento cuáles son los factores que incrementan el riesgo de esta enfermedad y, sobre todo, promover la salud oral (la boca es el sitio en que con mayor frecuencia se presenta esta neoplasia). Consciente de esta necesidad, la Federación Internacional de Sociedades Oncológicas de Cabeza y Cuello ha designado, a partir de 2015, el 27 de julio como el Día Mundial del Cáncer de Cabeza y Cuello, con el objeto de promover el conocimiento básico sobre esta enfermedad en la población de todo el mundo y estimular al grupo médico para que conozca más de ella para así lograr su rápida identificación.

El Comité de Tumores de Cabeza y Cuello de la Sociedad Mexicana de Oncología, integrado por subespecialistas en el área integrantes de todas las instituciones del país, colabora en el logro de este objetivo y publicó en octubre del presente la segunda edición del libro *Cáncer de Cabeza y Cuello*, obra que sintetiza los aspectos más importantes en los rubros de diagnóstico, análisis histopatológico y tratamiento de esta enfermedad.

Los objetivos consisten en ofrecer una guía terapéutica basada en la evidencia científica actual, estandarizar el tratamiento y promover la educación sanitaria, única vía para mejorar el control local y la supervivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

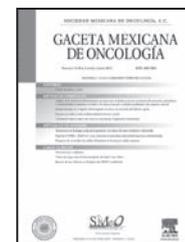
Referencias

1. Gross AM, Orosco RK, Shen JP, Egloff AM, Carter H, Hofree M, et al. Multi-tiered genomic analysis of head and neck cancer ties TP53 mutation to 3p loss. *Naturegenetics*. 2014;46:936-49.
2. De la Fuente HJ, Muñoz MP, Patrón BCE, Ramírez TMA, Rojas MHJ, Acosta TLS. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. *Salud(i)Ciencia*. 2014;20:636-42.
3. Salgado RB, Rivera MCG, Altamirano DI. Frecuencia de carcinoma de cavidad oral en un Hospital de tercer nivel. *Rev Sanid Milit Mex*. 2014;68:172-6.
4. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expdr Rev Anticancer Ther*. 2014. (Publicación electrónica pendiente de publicación) En prensa.
5. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JE, Dwivedi RC, Tyso-me JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer*. 2014. (Publicación electrónica pendiente de publicación) En prensa.

José Francisco Gallegos-Hernández

Departamento de tumores de cabeza y cuello,
Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS.
México, D.F., México

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral**

Nicolás Ramírez-Torres^{a,*}, Christian Moctezuma-Meza^a, Juan Asbun-Bojalil^b, Larissa Antonieta Valenzuela-Martínez^c, Rosalia Victoria-Ayala^c, Kenia Ortiz-Rodríguez^c, María Eugenia Ayala-Anzures^c, Fidel Navarro-Muñoz^d, Germán Castelazo-Rico^a, Rosa María Patlán-Pérez^a, Gilberto Tena-Aláñez^e y Horacio Astudillo-de la Vega^f

^a Servicio de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

^b Sección Posgrado, Escuela Superior de Medicina, IPN, México, D.F., México

^c Servicio de Oncología Médica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

^d Servicio de Patología, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

^e Director General de la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

^f Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, México, D.F., México

PALABRAS CLAVE

Tratamiento sistémico neoadyuvante;
Docetaxel secuencial;
Cáncer de mama localmente avanzado

Resumen

Objetivo: Estudio retrospectivo diseñado para evaluar la efectividad y tolerabilidad de docetaxel secuencial a epirrubicina como tratamiento sistémico neoadyuvante (TSN) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado.

Pacientes y métodos: Participó un total de 126 pacientes diagnosticadas con CMLA (70 etapa IIIA; 53 etapa IIIB; 3 etapa IIIC). Las pacientes recibieron FEC (500 mg/m², 75 mg/m², 500 mg/m², respectivamente) cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos. La cirugía se realizó al término de la quimioterapia.

Resultados: El análisis del esquema 4FEC→4D por grupos mostró un significativo incremento de respuestas clínicas completas (RCc) al agregar docetaxel a FEC preoperatorio (Wilcoxon: $z = -2.35$; $p = 0.019$). Se obtuvo una tasa de respuesta objetiva (RO) del 78.5% (intervalo de

*Autor para correspondencia: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Gineco-obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F. Czada. Vallejo Esq. con Antonio Valeriano S/N, col. CP 07300, Ciudad de México, D.F., México. Teléfono: +(525) 55 57245900, ext. 23 726. Correo electrónico: nicolasestudio14@hotmail.com (N. Ramírez-Torres).

** Este trabajo obtuvo el Premio Nacional de Investigación en Oncología en el área de Cirugía Oncológica otorgado por la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., dentro del marco del XXXII Congreso Nacional de Oncología llevado a cabo del 22 al 25 de octubre del 2014 en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, México.

confianza del 95% [IC 95%], 71.4-85.7) y de respuesta patológica completa (R_{PC}) del 30.2% (IC 95%, 22.2-38.2). En el grupo con R_{PC}, los tumores con etapa IIIA, menor grado nuclear y ER-positivos exhibieron mayores respuestas al TSN (71.1, 84.2 y 61.7%, respectivamente). La proporción de pacientes con ganglios negativos fue del 51.6% (IC del 95%: 42.9 - 60.3).

El régimen con FEC produjo mayores efectos emetizantes severos como náusea (3.3%) y emesis (2.1%). El régimen con docetaxel reportó toxicidades severas como mialgia (2.0%), fatiga (1.4%) y neuropatía sensorial periférica (0.4%).

Conclusión: Este estudio mostró que la adición de docetaxel secuencial en dosis estándares a FEC es un régimen sumamente activo, factible y bien tolerado en pacientes con CMLA.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

KEYWORDS

Neoadjuvant systemic therapy;
Sequential docetaxel;
Locally advanced breast cancer

Analysis of the efficacy of neoadjuvant treatment on adding preoperative sequential fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in patients with advanced breast cancer: preliminary tumor response results

Abstract

Objective: Retrospective study, designed to assess the effectiveness and tolerability of docetaxel sequential to epirubicin as neoadjuvant systemic therapy (NST) in women with locally advanced breast cancer (LABC).

Patients and Methods: A total of 126 LABC-diagnosed patients were included (70 stage IIIA; 53 stage IIIB; 3 stage IIIC). The patients received FEC (500 mg/m², 75 mg/m², 500 mg/m², respectively) every 3 weeks for 4 cycles, followed by docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks for 4 cycles. Surgery was performed at the end of the chemotherapy.

Results: In the analysis of the 4FEC-4D scheme by groups, a significant increase in clinical complete response (cCR) was observed when docetaxel was added to preoperative FEC (Wilcoxon test, $z = -2.35$; $P = .019$). An objective response rate (ORR) of 78.5% (95% confidence interval [95% CI], 71.4 - 85.7) and pathological complete response (pCR) of 30.2% (95% CI, 22.2 - 38.2) were obtained. In the pCR group, tumors with stage IIIA lower nuclear grade and ER-positiveness showed higher response to NST (71.1%, 84.2% and 61.7%, respectively). The proportion of patients with negative lymph nodes was 51.6%. (95% CI: 42.9 - 60.3). The FEC regimen had more severe emetic effects, such as nausea (3.3%) and vomiting (2.1%). The docetaxel regimen produced severe toxicities, including myalgia (2.0%), fatigue (1.4%), and peripheral sensory neuropathy (0.4%).

Conclusion: This study showed that the sequential addition of standard-dose docetaxel to FEC is highly active, feasible and well tolerated in patients with LABC.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

El tratamiento sistémico neoadyuvante (TSN) se ha establecido actualmente como la estrategia clínica de referencia más importante para tratar el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), el cáncer de mama inflamatorio y el cáncer de mama operable¹⁻³.

Sin embargo, las respuestas clínicas y patológicas no son lo suficientemente óptimas y tienen repercusiones limitadas en la supervivencia de las pacientes. Por tal motivo, se han emprendido ensayos clínicos con combinaciones de antraciclina y taxanos^{4,5}.

En la década de los noventa, surgen fármacos como los taxanos (docetaxel y paclitaxel), cuya actividad antitumoral es significativa. Por tal motivo, se realizaron estudios fase II⁴⁻⁸ y fase III⁹⁻¹¹ en el entorno de cáncer de mama metastásico, los cuales mostraron tasas de respuesta significativas. Asimismo, los taxanos también han demostrado altos

niveles de actividad en las pacientes con enfermedad refractaria a las antraciclina¹²⁻¹⁴.

En virtud de los prometedores resultados de dichos ensayos, se desarrollaron con gran interés estudios clínicos aleatorizados en los que se demostró la utilidad de adicionar un taxano secuencial o concomitante (simultáneo) a esquemas que contienen antraciclina antes de la cirugía, con mejoras de los resultados en las tasas de respuestas clínicas y patológicas, así como en la cirugía conservadora de mama¹⁵⁻²¹.

Docetaxel es uno de los agentes más activos en el tratamiento del cáncer de mama⁹⁻¹⁰. La combinación de docetaxel con doxorubicina es una de las opciones más efectivas que pueden probarse como TSN en el CMLA. En Europa y en muchos otros países constituye la primera línea de tratamiento, con la ventaja de que puede combinarse con otros fármacos citostáticos sin que se presente un incremento en la incidencia de toxicidad severa¹⁵⁻²¹.

La actividad antitumoral significativa y la fácil administración de docetaxel en forma ambulatoria, aunadas a los bajos índices de toxicidad cardíaca de epirrubicina, en combinación con los bajos niveles de toxicidad hematológica acumulativa de ambos fármacos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, y la relativa ausencia de resistencia cruzada debido a las diferencias en los mecanismos de acción de estos agentes permiten evaluar de manera segura la combinación de antraciclina con docetaxel^{9,22-26}.

Con base en lo anterior, se llevó a cabo este estudio, el cual consistió en agregar docetaxel secuencial a 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) preoperatorio con el objeto de evaluar la actividad y la tolerabilidad de ambos agentes citostáticos. El esquema 4FEC→4D se aplicó a mujeres con CMLA, y se evaluó principalmente la tasa de respuesta patológica.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Este fue un ensayo retrospectivo que se realizó en los Servicios de Oncología Ginecológica y Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las pacientes, tratadas con TSN seguido por cirugía, fueron incorporadas en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron: mujeres menores de 75 años con diagnóstico clínico de CMLA (IIIA, IIIB, IIIC) sin metástasis a distancia, de acuerdo con las normas del American Joint Committee on Cancer (2003)²⁷. El tumor primario se midió bidimensionalmente mediante palpación con calibrador, mamografía o ultrasonido mamario; el diagnóstico histológico de carcinoma invasor se obtuvo por biopsia con aguja trucut o biopsia incisional. Las pacientes debieron presentar un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud de 0 o 1, con funciones biológicas adecuadas y sin antecedentes de función cardíaca anormal.

Las pacientes fueron excluidas en caso de presentar antecedentes de cáncer de mama o de otra patología maligna con tratamientos oncológicos previos, infección activa, neurotoxicidad preexistente (grado ≥ 2) y otras enfermedades que pudieran influir en el tratamiento oncológico.

A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, una exploración física y análisis celular sanguíneo (pruebas funcionales hematológicas, renales y hepáticas). Los estudios de gabinete realizados fueron: radiografía de tórax, mastografía, gammagrafía ósea y ultrasonido hepático. También se efectuaron estudios de IHQ para determinar el estado de los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RPg), así como del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Todas las pacientes elegibles otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de iniciar el tratamiento.

Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante intravenosa consistente en 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubina

75 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² el día 1 de cada 3 semanas por 4 ciclos, seguida por docetaxel 75 mg/m², en una infusión IV de 1 h el día, el día 1 de cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes no recibieron ciclos adicionales de quimioterapia tras la cirugía.

La premedicación IV indicada en cada ciclo de quimioterapia fue, para FEC: ondansetrón 8 mg, dexametasona 8 mg y 50 mg de ranitidina; previamente a la infusión IV de docetaxel, cada paciente recibió el mismo esquema de premedicación con un aumento de la dosis de dexametasona a 16 mg, y se agregó difenhidramina 50 mg. Como tratamiento antiemético posquimioterapia se indicó granisetron 1 mg por vía oral (1 a 5 días, a criterio del médico).

Toxicidad

Los eventos adversos provocados por los antineoplásicos se evaluaron de conformidad con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer. La toxicidad se clasificó como leve (grado 1), moderada (grado 2) y severa (grado 3-4). La neutropenia febril se definió como una elevación de la temperatura oral > 38.5 °C y un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/l$ o ausencia de recuperación del recuento de neutrófilos el día del siguiente ciclo sin infección simultánea.

Se indicó tratamiento de rescate en caso de toxicidad no hematológica grado 3-4 (con la exclusión de alopecia y náusea grado 3-4), ante la presencia de leucocitopenia o trombocitopenia grado 3-4 y anemia grado 2. Las pacientes solo recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos si experimentaron neutropenia grado ≥ 2 o neutropenia febril. Se indicó transfusión sanguínea con niveles de hemoglobina ≤ 9.0 g/l. Una vez superada la toxicidad, se administró el siguiente ciclo de quimioterapia.

La función cardiovascular se evaluó clínicamente ante la sospecha de cardiotoxicidad y, en aquellas pacientes que presentaron un electrocardiograma anormal, se solicitó un estudio de fracción de eyección ventricular izquierda y valoración cardiológica. La reducción de la dosis se evaluó en función de la mielosupresión.

Evaluación de la respuesta clínica

La respuesta tumoral clínica se clasificó conforme a los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer²⁸. La respuesta clínica completa (RCc) se definió como la ausencia de actividad tumoral en la mama y en ganglios axilares, evaluados por medio de palpación. La respuesta clínica parcial (RCp) se definió como una reducción del 50% o más en el producto de los 2 diámetros perpendiculares más grandes del tumor primario. La enfermedad progresiva (EP) se definió como un incremento superior al 25% en el tamaño del tumor de la mama o presencia de nuevas lesiones detectadas después de 2 ciclos de tratamiento, y la definición de enfermedad estable (EE) se determinó cuando los resultados de las pacientes no pudieron ser clasificados como RC, RP o EP. La respuesta clínica objetiva (RO) se definió como la suma de la respuesta clínica completa (RCc) y la respuesta clínica parcial (RCp). La respuesta tumoral de las pacientes se consideró valorable si se administraron al menos 2 ciclos de tratamiento.

Evaluación de la respuesta patológica

La mama y los ganglios axilares fueron examinados por los patólogos del hospital. Cada tumor se preparó con el método de tinción con hematoxilina y eosina. La respuesta tumoral patológica se clasificó conforme a los criterios de Chevallier²⁹: clase 1, ninguna evidencia de tumor residual en la mama ni en los ganglios axilares observados (respuesta patológica completa, RPC); clase 2, el hallazgo histológico de solo carcinoma *in situ* se incluyó en la categoría de RPC.

Tratamiento locorregional

La cirugía convencional realizada a cada paciente consistió en una mastectomía radical modificada tipo Madden que incluyó la disección de ganglios axilares (nivel II o III, a criterio del cirujano). La cirugía fue programada en un intervalo no mayor a 6 semanas. Tras la cirugía se indicó radioterapia con dosis de 50 Gy en 25 fracciones, administrada en la pared torácica y en las regiones ganglionares.

Estudio de marcadores tumorales

Antes del tratamiento, se determinó el estado de RE y RPg por medio de inmunohistoquímica (IHQ). En general, los tumores teñidos con más del 10% se clasificaron como positivos a RE y RPg. El estado de HER2 del tumor se determinó por IHQ o por análisis de hibridación cromogénica *in situ*. Los tumores HER2 positivos se definieron con puntuación 3+ con la tinción IHQ. Los tumores HER2 negativos se definieron con puntuación 0 y 1+ con IHQo puntuación 2+ con IHQ y resultado negativo en la hibridación cromogénica *in situ*.

Métodos estadísticos

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa de pacientes con RPC posquimioterapia. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de pacientes que presentaron una mejor respuesta tumoral clínica (RO: RCc + RCp) y la incidencia de eventos adversos relacionados con la quimioterapia.

Las estimaciones de mejor respuesta tumoral patológica y clínica estuvieron acompañadas de intervalos de confianza del 95%. Con una potencia estadística del 80% y un nivel de significancia del 5% fueron consideradas estadísticamente significativas con una prueba de hipótesis bilateral.

Se utilizó la prueba de Pearson de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher de acuerdo con la tendencia para detectar cualquier diferencia entre las proporciones de respuestas clínicas y patológicas, así como para determinar las diferencias en las proporciones de los diferentes grados de toxicidad por grupo de tratamiento. La respuesta patológica se evaluó por estado de receptores hormonales y de HER2.

Las tasas de respuesta tumoral clínicas y patológicas se evaluaron para detectar una mejora en la tasa de RO en el intervalo del 70 al 90%, con tasas de RCc del 20 al 40% y de RPC del 20 al 34%, previstas con base en estudios similares reportados en la literatura. Los datos se registraron en Excel y se utilizaron para el análisis estadístico. El proyecto se realizó con recursos propios de la institución.

Resultados

Todas las pacientes con CMLA ($n = 126$) fueron evaluables en cuanto a respuesta clínica, respuesta patológica y efectos adversos relacionados con el TSN. En la tabla 1 se muestran las características clínicas y patológicas de la población de estudio.

Tabla 1 Características clínicas y tumorales de 126 pacientes

Características	Número de pacientes	%
Edad		
< 50 años	58	46.0
> 50 años	68	54.0
Menopausia		
Premenopausia	54	42.9
Posmenopausia	72	57.1
Tamaño del tumor		
T2	6	4.8
T3	64	50.8
T4	56	44.4
Ganglios clínicos		
N1	60	47.6
N2	63	50.0
N3	3	2.4
Etapas clínicas		
IIIA	70	55.5
IIIB	53	42.1
IIIC	3	2.3
Grado histológico SBR		
Moderadamente diferenciado	104	82.5
Poco diferenciado	22	17.5
Tipo histológico		
Adenocarcinoma ductal	77	61.1
Adenocarcinoma lobulillar	46	36.5
Adenocarcinoma, otro	3	2.3
Receptores de estrógeno		
Negativo	42	33.3
Positivo	84	66.7
Receptores de progesterona		
Negativo	61	48.4
Positivo	65	51.6
Receptores Her2-neu		
Negativo	101	80.2
Positivo	25	19.8
Tipo inflamatorio		
No	115	91.3
Sí	11	8.7
Triple negativo		
No	98	77.8
Sí	28	22.2

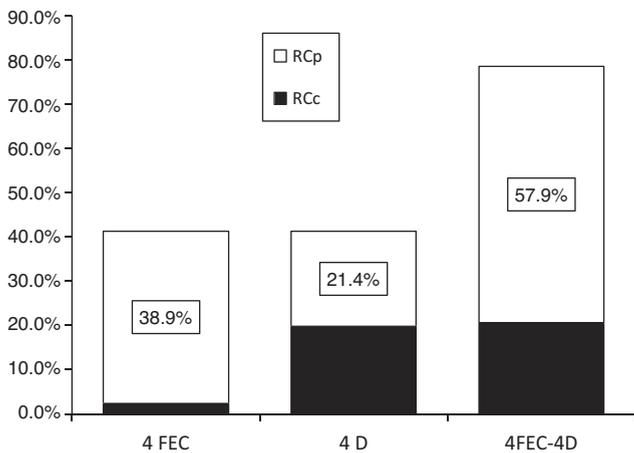


Figura 1 Respuesta tumoral clínica, análisis por grupos con 4FEC y 4D: La adición de docetaxel a epirrubicina preoperatoria incrementó la tasa de RCc (2.4% vs. 19.8%; prueba de Wilcoxon: $z = -2.35$; $p = 0.019$). Con el efecto sinérgico del esquema 4FEC→4D, se obtuvo una tasa de respuesta clínica objetiva (RO) del 78.5% con 4FEC→4D, ajustada a la respuesta clínica completa (RCc) y a la respuesta clínica parcial (RCp).

La mediana de edad fue de 50 años (intervalo: 27-75). El tumor se localizó en el CSE en el 60.2%, con ligero predominio de la mama izquierda en el 54.8% de los casos. El promedio de las dimensiones tumorales fue de 7.8 ± 2.4 cm (intervalo: 4-17), un tamaño relativamente grande en el momento del diagnóstico tardío para la mujer mexicana. El diagnóstico histológico se realizó con biopsia de aguja de corte grueso en el 50.5% de los casos.

Cirugía y radioterapia

En el 86.5% de los casos se empleó la modalidad de tratamiento local combinado (cirugía y radioterapia). La cirugía

con márgenes libres de lesión en cáncer primario inoperable (etapa IIIB y IIIC) fue posible en 54 de 56 pacientes. Dos pacientes presentaron enfermedad progresiva durante el tratamiento con docetaxel, motivo por el cual no se les sometió a cirugía. La radioterapia se administró tras la cirugía.

Respuestas clínicas

El análisis por grupos de la respuesta clínica de las lesiones mostró que, al agregar docetaxel a epirrubicina preoperatoria, la tasa de RCc se incrementó significativamente (2.4 vs. 19.8%; prueba de Wilcoxon: $z = -2.35$; $p = 0.019$) con 4FEC y 4D, respectivamente. Sin embargo, se debe tomar en cuenta el resultado final del efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los tumores (fig. 1 y tabla 2).

La tasa de respuesta clínica objetiva (RO: RCc + RCp) fue del 78.5% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 71.3 a 85.7), lo cual incluyó una tasa de RCc del 20.6% (IC del 95%, 13.6 a 27.7) y de RCp del 57.9% (IC del 95%, 49.3 a 66.5) (fig. 1 y tabla 2). También se analizaron los factores predictivos tradicionales (edad, estadio, grado nuclear, grado histológico, RE, RPg, HER2). El análisis de los factores predictivos en relación con la respuesta clínica mostró que la mayoría de las RCc ocurrió en tumores en etapa IIIA, lo cual permitió un mejor control local con cirugía. No se registraron casos de enfermedad progresiva en pacientes con RCc.

Respuestas patológicas

Al término del TSN, en el estudio de las piezas quirúrgicas no se encontraron células tumorales residuales invasoras en la mama en el 35.7% ($n = 45$). La tasa de RPC (ausencia de actividad tumoral en la mama y ausencia de metástasis en ganglios axilares) fue del 30.2% (IC del 95%, 22.2 a 38.2) (tabla 2). Después de administrar como máximo 8 ciclos en 101 casos, se obtuvo una RPC en 33 casos, y solo en 5 casos se logró con un esquema incompleto.

Se realizó un análisis de la respuesta patológica con relación a los factores predictivos tradicionales y solo fue esta-

Tabla 2 Análisis de la respuesta clínica y respuesta patológica posquimioterapia de pacientes con CMLA

Tipo de respuesta	Esquema 4FEC→4D			
	$n = 126$ pacientes			
	Respuesta a FEC $n = 126$ (%)	Respuesta a Docetaxel $n = 126$ (%)	Respuesta global $n = 126$ (%)	RC + RP %
Respuesta clínica				
RC	3 (2.4)	25 (19.8)	26 (20.6)	78.5%
RP	49 (38.9)	27 (21.4)	73 (57.9)	
EE	74 (58.7)	72 (57.1)	25 (19.8)	
EP	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	
Respuesta patológica completa (RPC)				
Sí			38 (30.2)	
No			88 (69.8)	

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; D: docetaxel; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva.

dísticamente significativo en los tumores en etapa IIIA ($p = 0.021$) y en los tumores con ausencia de invasión linfocelular ($p = 0.000$). La incidencia de RPc también fue directamente proporcional en los tumores con menor grado nuclear y en las pacientes de mayor edad (tabla 3).

La respuesta patológica puede ser dependiente del estado hormonal del tumor, como lo sugieren otros ensayos acerca del beneficio de agregar un taxano a las antracilinas. Como se observa en la tabla 4, las pacientes con tumores RE-positivos (19%) exhibieron mejores tasas de RPc en comparación con los tumores RE-negativos (11.2%). Con respecto al estado de los RE y el HER2, los datos indicaron que ejercieron pocos efectos favorables a la RPc conforme a la capacidad de docetaxel secuencial preoperatorio.

Se evaluó el estado ganglionar axilar patológico posquimioterapia y se encontró presencia de ganglios negativos axilares en el 51.6% de los casos; no se observó ninguna diferencia significativa entre subgrupos (fig. 2).

Tabla 3 Análisis de las características clínico-patológicas asociadas a la respuesta patológica del tumor primario y los ganglios linfáticos axilares a la quimioterapia neoadyuvante

Variable de estudio	Respuesta completa	Respuesta incompleta	valor p
	$n = 38$ (%)	$n = 88$ (%)	
Edad, años			
< 50	18 (47.4)	40 (45.5)	0.843
> 50	20 (52.6)	48 (54.5)	
Etapa clínica			
IIIA	27 (71.1)	43 (48.8)	0.021
IIIB-IIIC	11 (28.9)	45 (51.2)	
Grado nuclear			
2	32 (84.2)	70 (79.5)	0.540
3	6 (15.8)	18 (20.5)	
Invasión linfocelular			
Ausente	38 (100.0)	51 (57.9)	0.000
Presente	0 (0.0)	37 (42.1)	
Receptores de estrógeno			
Negativo	14 (38.3)	28 (31.8)	0.582
Positivo	24 (61.7)	60 (68.2)	
Estado del HER-2/neu			
Negativo	27 (71.1)	74 (84.1)	0.092
Positivo	11 (28.9)	14 (15.9)	
Triple negativo			
No	30 (78.9)	68 (77.2)	0.835
Sí	8 (21.1)	20 (22.8)	
Tipo inflamatorio			
No	35 (92.1)	80 (90.9)	0.827
Sí	3 (7.9)	8 (9.1)	

Tabla 4 Respuesta completa patológica conforme al estado de RE, RPg y HER2

Estado de los receptores hormonales y del HER2	Número de pacientes	Tasa de RPc	Valor p
		(%)	
Receptores de estrógeno			
Negativo	14	11.2	0.854
Positivo	24	19.0	
Receptores de progesterona			
Negativo	19	15.1	1.000
Positivo	19	15.1	
Estado del HER2/neu			
Negativo	27	21.4	0.502
Positivo	11	8.8	

RE: receptores de estrógeno; RPg: receptores de progesterona.

Intensidad de la dosis

Se administraron un total de 975 ciclos en 126 pacientes: 484 ciclos con epirrubina y 491 ciclos con docetaxel; 101 (80%) pacientes recibieron el esquema completo de 8 ciclos. Veinticinco pacientes recibieron al menos 6 o 7 ciclos de la combinación 4FEC→4D, en contra de la recomendación del protocolo.

La mediana del número de ciclos de epirrubina fue de 4 (de 2 a 4), en tanto que la de docetaxel secuencial como monoterapia fue de 4 (2 a 4). Las medianas de la dosis total

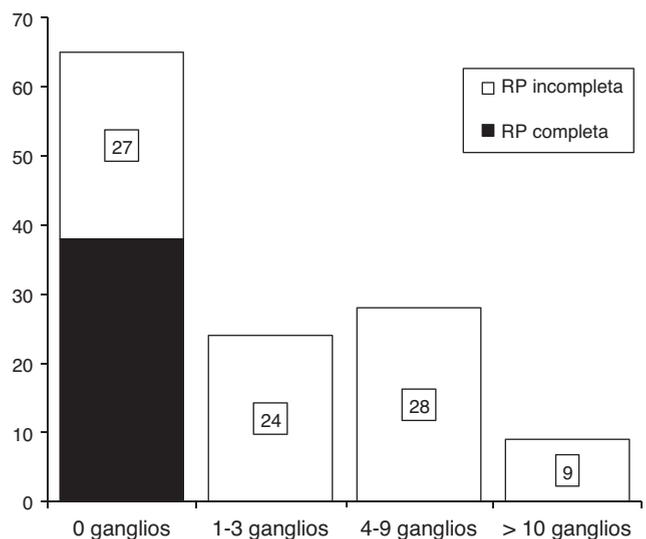


Figura 2 Análisis histopatológico del estado ganglionar axilar posquimioterapia: se obtuvo una tasa de ganglios negativos del 51.6% ($n=65$) y una tasa de ganglios positivos del 48.3% ($n=61$) ajustadas a la respuesta patológica de los ganglios afectados posquimioterapia con 4FEC→4D. RP: respuesta patológica.

real de epirrubicina y docetaxel fueron de 440 mg/m² (límites: 210-640) y de 464 mg/m² (límites: 280-605), respectivamente. La mayoría de los ciclos se administraron cada 3 semanas, como se especificó en el protocolo.

En 18 ciclos se aplicaron reducciones de la dosis de epirrubicina debido a la aparición de toxicidades grado 3, lo cual motivó que en 17 casos no se complementaran los 4 ciclos de FEC. La dosis de docetaxel se redujo en 12 casos por toxicidad grado 3. Solo 12 casos de las 126 pacientes no recibieron el tratamiento con docetaxel como estaba previsto.

Toxicidad

Toxicidad no hematológica

La incidencia de eventos adversos grado 1-2 relacionados con el tratamiento (por grupos: 4FEC y 4D) fue variable. Después de la administración de epirrubicina (4FEC), la toxicidad grado 3-4 fue baja y no significativa. La náusea grado 3-4 estuvo presente en el 3.3% con 4FEC y 1% con 4D. Se registraron episodios de emesis grado 3-4 que hicieron nece-

saria la hospitalización en el 2.1% de las pacientes con 4FEC y en el 0.4% con 4D (tabla 5).

Tras la administración de docetaxel (4D) secuencial, la toxicidad grado 1-2 fue la más común. Las pacientes se vieron afectadas por náusea, emesis, fatiga, mialgias, neuropatías y diarrea, como se muestra en las tablas 5 y 6. El esquema 4FEC→4D fue en términos generales bien tolerado.

Toxicidad hematológica

El número de pacientes con eventos adversos grado 3-4 fue bajo. Tras la administración de epirrubicina sin factor estimulante de colonias de granulocitos, se registró anemia grado 1 en el 11.6% y anemia moderada en el 0.4% de las mujeres. Epirrubicina ejerció un efecto supresor más profundo sobre los leucocitos en comparación con docetaxel, con un predominio no significativo de toxicidad grado 1-2 (leucopenia en el 10.5% y neutropenia en el 14%). En contraste, la administración de docetaxel derivó en un ligero predominio de anemia grado 1 en el 17.3% ($p = 0.989$), el cual no llegó a ser significativo (tabla 6).

Tabla 5 Toxicidad no hematológica por grupos con 4FEC→4D

Esquema 4FEC→4D:	Grupo 4FEC		Grupo 4D		valor <i>p</i>
	(2 a 4 ciclos)		(2 a 4 ciclos)		
	Total ciclos: 484		Total ciclos: 491		
Efecto adverso	nEA	%	nEA	%	valor <i>p</i>
No hematológico					
Alopecia					
Grado 1-2	479	98.9	476	96.9	0.004
Grado 3-4	3	0.6	15	3.1	
Náusea					
Grado 1-2	382	78.9	271	55.2	0.104
Grado 3-4	16	3.3	5	1.0	
Emesis					
Grado 1-2	164	33.8	132	26.9	0.055
Grado 3-4	10	2.1	2	0.4	
Diarrea					
Grado 1-2	30	6.2	83	16.9	0.183
Grado 3-4	5	1.0	6	1.2	
Mucositis oral					
Grado 1-2	84	17.4	135	27.5	0.761
Grado 3-4	3	0.6	6	1.2	
Fatiga					
Grado 1-2	181	37.4	251	51.2	0.235
Grado 3-4	2	0.4	7	1.4	
Mialgias/osteodinia					
Grado 1-2	87	17.9	164	33.4	0.640
Grado 3-4	4	0.8	10	2.0	

nEA: número de efectos adversos.

Tabla 6 Toxicidad no hematológica y hematológica por grupos de 4FEC→4D

Esquema 4FEC→4D:	Grupo 4FEC		Grupo 4D		valor <i>p</i>
	(2 a 4 ciclos)		(2 a 4 ciclos)		
	Total ciclos: 484		Total ciclos: 491		
Efecto adverso	nEA	%	nEA	%	valor <i>p</i>
No hematológico					
Neuromotor					
Grado 1-2	151	31.2	168	33.5	0.181
Grado 3-4	0	0.0	2	0.4	
Neurosensorial					
Grado 1-2	39	8.0	150	30.6	0.471
Grado 3-4	0	0.0	2	0.4	
Edema					
Grado 1-2	13	2.7	79	15.9	NS
Grado 3-4	0	0.0	0	0.0	
Hematológico					
Leucocitopenia					
Grado 1-2	51	10.5	24	4.9	0.085
Grado 3-4	2	0.4	4	0.8	
Neutropenia					
Grado 1-2	68	14.0	31	6.3	0.527
Grado 3-4	4	0.8	3	0.6	
Anemia					
Grado 1	56	11.6	85	17.3	0.989
Grado 2	2	0.4	3	0.6	

nEA: número de efectos adversos.

Se requirió un tratamiento de 5 días con factor estimulante de colonias de granulocitos (días 3-5) en 20 de 484 ciclos (4.1%) de epirrubicina y en 13 de 491 ciclos (2.6%) con docetaxel. Solo en un caso se requirió transfusión sanguínea (ciclo 3 con epirrubicina).

En términos generales, los síntomas severos fueron manejables y reversibles. No se registraron eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca congestiva clínica ni otro evento adverso grave. La fracción de eyección ventricular izquierda se midió antes de la cirugía en 5 pacientes con 4FEC→4D; ninguna paciente presentó un valor por debajo del 50%.

Discusión

El cáncer de mama es un problema de salud en nuestro país^{30,31}. En la primera década de este siglo, la combinación primaria de taxanos con otros fármacos como TSN ha producido tasas elevadas de respuesta en el tratamiento del CMLA^{1,3,16-21}.

Los estudios en cáncer de mama han hecho posible establecer la dosis de docetaxel. Normalmente se recomienda una dosis de 60-100 mg/m² en una infusión IV de 1 h cada 3 semanas. Cuando se administra en combinación con una antraciclina, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². En cambio, la posología recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² en una infusión IV de 3 h cada 3 semanas³²⁻³⁴. Los taxanos también difieren con respecto a la magnitud de la eficacia y la toxicidad en relación con la dosis y el esquema¹⁻³.

Tres importantes estudios aleatorizados han logrado obtener un beneficio importante en las tasas de respuesta clínica y patológica al adicionar docetaxel en forma secuencial a doxorubicina-ciclofosfamida preoperatorias como tratamiento neoadyuvante, como a continuación se describe.

El ensayo aleatorizado fase III de Aberdeen incluyó a 162 pacientes con cáncer de mama en etapas II-III. Las pacientes fueron tratadas con ciclofosfamida 1,000 mg/m², vincristina 1.5 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisolona 40 mg por 5 días (CVAP), cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes que respondieron fueron asignadas aleatoriamente a 4 ciclos adicionales de CVAP ($n = 52$) o a otro grupo ($n = 52$) con 4 ciclos de docetaxel (D). El grupo con 4CVAP→4D, en comparación con el grupo con 8CVAP, demostró tasas significativamente superiores de RO (94 vs. 64%; $p = 0.002$), de RCc (62 vs. 34%; $p = 0.001$) y de RPc (34 vs. 16%; $p = 0.04$) y, en el análisis por intención de tratar, demostró tasas superiores de RO (85 vs. 64%; $p = 0.03$) y RPc (31 vs. 15%; $p = 0.06$), respectivamente. Este estudio demostró que las pacientes que no respondieron a un régimen neoadyuvante con antraciclinas pueden lograr mejores respuestas cuando se cambian a docetaxel¹⁹.

El ensayo fase III NSABP B-27 distribuyó aleatoriamente en 3 grupos a 2,411 pacientes con cáncer de mama etapas I-III y evaluó la utilidad de 4 ciclos de docetaxel administrados antes o después de la cirugía tras 4 ciclos de quimioterapia preoperatoria con AC (doxorubicina 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m²) administrados cada 3 semanas. El brazo II con AC seguido por docetaxel (D) por 4 ciclos (AC→D→cirugía) resultó superior al demostrar una tasa más elevada de respuestas frente a los brazos I (AC→cirugía) y III (AC→cirugía→D). La adición de docetaxel preoperatorio a AC se aso-

ció a tasas significativamente superiores de RO (90.7 vs. 85.7%; $p = 0.001$), de RCc (63.6 vs. 40.2%; $p = 0.001$) y de RPc (26.1 vs. 12.9%; $p = 0.001$) e incrementó la proporción de ganglios negativos (58.2 vs. 50.8%; $p = 0.001$) en comparación con AC solo. En el subgrupo de pacientes con RPc, la adición de docetaxel preoperatorio mostró una tasa más elevada de supervivencia libre de enfermedad en comparación con el esquema AC solo²⁰.

El estudio fase III GEPARDUO asignó al azar a 913 mujeres con cáncer de mama operable sin tratamiento previo (T2-3, N0-2, M0) a doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m² cada 14 días por 4 ciclos con apoyo de filgrastim (ADOC) o a doxorubicina 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días, seguidas por docetaxel 100 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos (AC→DOC). El grupo con AC→DOC, en comparación con ADOC, demostró tasas significativamente superiores de RO por palpación (85 vs. 75.2%; $p = 0.001$) y por imagen (78.6 vs. 68.6%; $p = 0.001$), así como de RPc (15.9 vs. 7.4%; $p = 0.001$). Los resultados a favor de docetaxel secuencial obligaron a concluir el estudio, dado que el esquema AC→DOC (secuencial) fue más eficaz en la inducción de RPc en comparación con ADOC (simultáneo) con dosis densa como quimioterapia preoperatoria²¹.

En el presente estudio, la suma de los 8 ciclos mostró más efectos adversos grado 1-2, de modo que los 8 ciclos no pueden ser recomendados a todo el grupo de pacientes que responden inicialmente a los 2 primeros ciclos con FEC preoperatorio, como lo señalan otras investigaciones^{35,36}. Los resultados obtenidos por diversos estudios son comparables mediante un régimen compuesto por fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) o EC seguido por docetaxel para tratar a pacientes con cáncer de mama avanzado no metastásico³⁷⁻³⁹.

El beneficio de agregar taxanos puede ser limitado en los tumores RE-negativos^{1,20,21,40}. A diferencia de otros ensayos, en el presente estudio los tumores RE-positivos fueron más propensos a exhibir RPc que los tumores RE-negativos con la adición de docetaxel a epirrubicina preoperatoria.

Los datos de este trabajo y de varios estudios aleatorizados han mostrado tasas elevadas de respuesta clínica tras el TSN. Además, han demostrado que existe un ligero incremento en las tasas de RPc¹⁹⁻²¹, de modo que, actualmente, los estudios sugieren que la práctica en general debe ser continuar con la administración de docetaxel secuencial a las pacientes que exhiben una respuesta inicial a las antraciclinas en el tratamiento primario del cáncer de mama avanzado no metastásico, si bien este enunciado puede modificarse con observaciones a largo plazo^{1,35}.

Conclusión

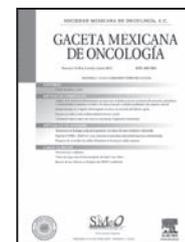
En resumen, el alto índice de respuestas y los bajos niveles de toxicidad severa observados en este estudio indicaron que las dosis convencionales de epirrubicina y de docetaxel secuencial son una opción adecuada en el tratamiento del CMLA.

La adición de docetaxel al esquema FEC preoperatorio es el factor controlable más importante para mejorar la efectividad sin incrementar la toxicidad severa en el tratamiento de pacientes con CMLA debido a que proporciona un beneficio terapéutico importante.

Referencias

- Estevez LG, Gradishar WJ. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3249-61.
- Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist*. 2006;11:574-89.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24:1940-9.
- Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:314-22.
- Nabholtz JM, Gelman K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:1858-1867.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2341-54.
- Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:3033-7.
- Misset JL, Dieras V, Gruia G, et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 1999;10:553-60.
- Sparano JA. Taxanes for breast cancer: an evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. *Clin Breast Cancer*. 2000;1:32-40.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:968-75.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:5542-51.
- Ravdin PM, Burris HA 3rd, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2879-85.
- Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2886-94.
- Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer*. 1999;35:1194-201.
- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:3412-7.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4958-65.
- Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:2988-95.
- Amat S, Bognoux P, Penault-Llorca F, et al. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. *Br J Cancer*. 2003;88:1339-45.
- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20:1456-66.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21:4165-74.
- Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:2676-85.
- Sparano JA. Doxorubicin/taxane combinations: cardiac toxicity and pharmacokinetics. *Semin Oncol*. 1999;26(3 Suppl 9):14-9.
- Trudeau M, Pagani O. Epirubicin in combination with the taxanes. *Semin Oncol*. 2001;28(4 Suppl 12):41-50.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Pathologic complete response rates comparing 3 cycles versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2005;16:867-70.
- Steger GG, Galid A, Gnant M, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol*. 2007;25:2012-8.
- Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, et al. 6 cycles of FEC vs. 6 cycles of epirubicin-docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:92a,355.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: Revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am*. 2003;83:803-19.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-14.
- Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:223-8.
- Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario GAMO 2008;(7), suplemento 6:2.
- Knaut FM, Nigenda B, Lozano R, Arreola H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matters*. 2008;16:113-23.
- Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol*. 1996;7:687-93.
- Giani L, Vigano L, Locatelli A, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1906-15.
- Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, et al. Current status of Taxotere (docetaxel) as a new treatment in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;33:39-46.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:1927-34.
- Untch M, von Minckwitz G. Recent advances in systemic therapy. *Advances in neoadjuvant (primary) systemic therapy with cytotoxic agents*. *Breast Cancer Res*. 2009;11:203-9.

37. Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al. Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2005;12:99-103.
38. Ohnoa S, Toi M, Kuroi K, et al. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2005;59 Suppl 2:S323-4.
39. Hirano A, Shimizu T, Watanabe O, et al. Epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel as primary systemic chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Anticancer Research*. 2008;28:4137-42.
40. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer no expressing steroid hormone receptors: A study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6622-8.



ARTÍCULO ORIGINAL

Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda

Miguel Ángel Palomo Colli^{a,*}, Marta Margarita Zapata Tarres^b,
Luis Enrique Juárez Villegas^a, Briseida López Martínez^c y Fernando Ortega Riosvelasco^d

^a Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

^c Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^d Médico Residente de Pediatría, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Inmunofenotipo;
Líquido
cefalorraquídeo;
Leucemia
linfoblástica;
Niños

Resumen

Objetivos: Evaluar la utilidad diagnóstica del inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en una cohorte de niños con leucemia linfoblástica aguda.

Material y métodos: Estudio de prueba diagnóstica (transversal comparativo) que se llevó a cabo entre marzo de 2010 y enero de 2012 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados: Se incluyeron 111 muestras de LCR para evaluación. Por citomorfología, 85 LCR se clasificaron como negativos (76.5%), de los cuales 3 fueron SNC2 y 82 SNC1; veintiséis líquidos fueron clasificados como positivos (SNC3, 23.5%). Para validar los resultados referidos de la citología se realizó un análisis interobservador, el cual arrojó un valor de 0.8466 (intervalo de confianza del 95%: 0.5526-1.0), en tanto que en el análisis intraobservador, el valor fue de 0.8780 (intervalo de confianza del 95%: 0.6432-1.0). La sensibilidad y la especificidad fueron de 76.92 y 87.06, respectivamente, el valor predictivo positivo fue de 64.52 y el valor predictivo negativo de 92.50; la razón de verosimilitud positiva fue de 5.94 y la negativa de 0.27.

Conclusiones: Es necesario incluir la evaluación del LCR en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda como una prueba paralela con el objeto de incrementar la sensibilidad y efectuar una correcta evaluación del paciente.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez n.º 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Distrito Federal, México. C.P. 06720. Teléfono: 5228 99 15, ext. 4104. Correo electrónico: phalomi@hotmail.com (M.A. Palomo Colli).

KEYWORDS

Immunophenotype;
Acute leukemia;
Cerebrospinal fluid;
Children

Immunophenotype in cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia

Abstract

Objective: To assess the diagnostic usefulness of immunophenotyping in cerebrospinal fluid (CSF) in a cohort of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Material and Methods: A Diagnostic Test Study (cross-comparative) was conducted from March 2010 to January 2012 at the Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Results: One-hundred and eleven CSF samples were included for assessment by cytomorphology. Eighty-five CSFs were classified as negative (76.5%), out of which 3 were CNS2, 82 CNS1, and 26 fluids were classified as positive (CNS3, 23.5%). In order to validate these cytology results, an inter-observer analysis was performed, which yielded a value of 0.8466 (95% CI: 0.5526-1.0), whereas in the intra-observer analysis, the value was 0.8780 (95% CI: 0.6432-1.0). Sensitivity and specificity were 76.92 and 87.06, respectively, the positive predictive value was 64.52, and the negative predictive value was 92.50; the positive likelihood ratio was 5.94, and the negative, 0.27.

Conclusions: Inclusion of CSF evaluation is necessary in patients with ALL as a parallel test, in order to increase sensitivity, as well as to assess the patients properly.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se define como una alteración citogenética que tiene como consecuencia la proliferación monoclonal maligna de células precursoras de estirpe linfoide. Es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia de entre 3 y 4 pacientes por cada 100,000 habitantes por año. La edad pico de presentación es entre los 2 y los 5 años¹.

El diagnóstico de certeza se establece al encontrar más de un 25% de blastos con características linfoides en la médula ósea^{1,2}.

Los niños con LLA son tratados por grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio. La intensidad del tratamiento necesario para obtener desenlaces favorables varía entre los subconjuntos de niños con LLA³⁻⁶.

La presencia de leucemia en el sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico tiene significado pronóstico. Los pacientes con diagnóstico por punción lumbar no traumática se pueden ubicar en una de las siguientes 3 categorías conforme a la cantidad de leucocitos/ μ l y la presencia o ausencia de blastos en la citocentrífuga:

- Sistema nervioso central 1: líquido cefalorraquídeo negativo a la presencia de blastos.
- Sistema nervioso central 2: líquido cefalorraquídeo con menos de 5 leucocitos/ μ l y citocentrífuga positiva a blastos.
- Sistema nervioso central 3: líquido cefalorraquídeo con 5 o más leucocitos/ μ l y citocentrífuga positiva a blastos.

En comparación con los pacientes clasificados como SNC1 o SNC2, los niños con LLA que presentan enfermedad del SNC, es decir, SNC3 en el momento del diagnóstico, corren un mayor riesgo de recaída tanto en el ámbito del SNC como sistémicamente⁷. La adversidad del pronóstico asociada al

estadio SNC2, cuando tal es el caso, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensa, especialmente durante la fase de inducción^{7,8}. Una punción lumbar traumática (≥ 10 eritrocitos/ μ l) que incluye blastos en el momento del diagnóstico parece relacionarse con un incremento en el riesgo de recaída en cuanto al SNC y predice un desenlace general más precario^{7,9,10}.

La infiltración en el SNC es un hallazgo frecuente en las neoplasias hematológicas, con una incidencia superior al 25% en leucemias y linfomas^{11,12}. En la evaluación inicial de los pacientes con LLA, el LCR debe ser examinado cuidadosamente y, dependiendo del grado de observación y la experiencia del observador, se pueden identificar blastos hasta en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico, de los cuales la mayoría carece de síntomas neurológicos. El análisis citológico convencional ha demostrado ser de utilidad; sin embargo, el análisis de las células en el LCR, especialmente cuando el recuento celular es bajo, es más difícil de lo que en general se admite, y no siempre es concluyente. Independientemente del nivel de riesgo que se asigne al paciente, todos reciben tratamiento contra enfermedad no mensurable en el SNC debido a que la capacidad de la prueba de referencia resulta insuficiente para demostrar si los pacientes presentan infiltración en el SNC. Sin embargo, las modalidades terapéuticas varían en función del estado del SNC en el momento del diagnóstico. El compromiso del SNC en las LLA presenta una incidencia del 5 al 10%¹³.

En todos los centros de tratamiento, el diagnóstico de infiltración del SNC se define como la presencia de 5 o más leucocitos por milímetro cúbico de LCR con blastos presentes en una muestra citocentrífuga, o por la presencia de parálisis de pares craneales o de masa cerebral en estudios de imagen^{14,15}.

La incidencia de infiltración del SNC en el momento del diagnóstico puede variar considerablemente dependiendo

de los criterios diagnósticos empleados. Algunos de los factores que contribuyen a la dificultad para establecer el diagnóstico son las cuentas bajas de células presentes en las muestras de LCR y la dificultad para interpretar el significado de anomalías morfológicas con una escasa cantidad de células en el LCR en las preparaciones citocentrífugadas. El examen citomorfológico del LCR no demuestra las células malignas hasta en un 45% de los casos con infiltración meníngea¹¹.

La demostración de la presencia de antígenos de superficie celular y desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) puede enriquecer la información disponible de la morfología celular y determinar si las células son o no de origen leucémico^{12,16}.

El examen citológico del LCR es la prueba diagnóstica que se emplea para detectar la infiltración en el SNC por medio de microscopía óptica; desafortunadamente, esta técnica presenta bajos niveles de sensibilidad y especificidad.

Tanto la escasez de células en el LCR de pacientes con enfermedad de bajo grado como el aspecto inocente de las células neoplásicas pueden producir resultados negativos falsos. Por su lado, los falsos positivos resultan de la confusión de linfocitos atípicos por linfocitos reactivos; sin embargo, estos son poco frecuentes y por lo general son referidos como atípicos y sospechosos¹².

Algunas de las moléculas de los anticuerpos monoclonales (CD) son específicas de ciertas líneas celulares, en tanto que otras son compartidas por varias células. En la actualidad, sabemos que no es fácil identificar subpoblaciones de linfocitos con base en su morfología macroscópica, pero se sabe que existen subpoblaciones de células que son distinguibles entre sí por los marcadores que expresan en la membrana nuclear, en el citoplasma y en la membrana celular. De manera global, existen 2 subpoblaciones de linfocitos, los linfocitos T y los linfocitos B, los cuales difieren en sus funciones y productos proteicos a pesar de que morfológicamente son similares^{16,17}.

La citometría de flujo es un método objetivo y cuantitativo que permite identificar pequeñas poblaciones celulares con fenotipos conocidos. Metodológicamente, la citometría puede detectar células que constituyen hasta el 0.01% del total de la población linfocitaria, lo cual supera al examen citológico del LCR, la prueba de referencia, el cual posee baja sensibilidad y presenta una tasa de falsos negativos de entre un 20 y un 60%^{18,19}. Esto debe tenerse en cuenta al examinar los leucocitos en el SNC, puesto que su cifra es baja en el LCR y en el parénquima cerebral incluso en condiciones normales, además de que son dependientes de la tasa de flujo del LCR²⁰⁻²².

En un estudio para evaluar el valor del inmunofenotipo en el LCR de pacientes con linfomas en comparación con la citomorfología, se encontró que la citometría de flujo fue capaz de detectar poblaciones anormales en 11 de 42 pacientes (26%) frente a 4 de 42 (9.5%) con la citomorfología. La diferencia en el porcentaje de casos positivos fue estadísticamente significativa ($X^2 = 3.97$; $p = 0.046$). Por lo tanto, se concluyó que la citometría de flujo puede ofrecer un método único y no subjetivo para evidenciar la infiltración en el SNC, complementando a la citomorfología convencional¹².

Homans et al. estudiaron el inmunofenotipo del LCR en niños con LLA y un grupo de control. Se obtuvieron 61 mues-

tras de LCR de pacientes con LLA (se excluyeron 18 por contaminación y 10 por cantidades insuficientes de células viables). Se analizaron 33 muestras, de las cuales 6 mostraron anomalías: tres diagnósticas y 3 sospechosas, así como 27 sin alteraciones citomorfológicas identificables. El grupo de control estuvo constituido por 104 niños. El inmunofenotipo en el grupo de control mostró que la mayoría (73%) de los linfocitos en el LCR resultó positiva a CD2. En las muestras de niños con LLA, se registró una disminución ligera (62%) pero significativa del porcentaje de linfocitos con expresión de CD2 (62 vs. 73%, $p = 0.05$ en los controles). El porcentaje de células CD10-positivas fue de entre el 50 y el 88% en las 3 muestras diagnósticas de infiltración en el SNC, frente a entre el 4 y el 9% en los pacientes con LCR sospechosos. Los pacientes con citología normal también mostraron un incremento en el porcentaje de células CD10-positivas (5.4%). Cuando se comparó la diferencia de las medias de positividad a CD10 entre los pacientes con citología normal en el momento del diagnóstico y el grupo de control, existió significancia ($p = 0.001$).

En este estudio se definió la anomalía como un contenido de células CD10-positivas 2 desviaciones estándar por encima de lo normal en la muestra (> 3% de células CD10-positivas por muestra). Empleando dicho criterio, 9 de 27 niños con LLA y LCR normal en el momento del diagnóstico exhibieron inmunofenotipos anormales frente a 4 de 104 pacientes en el grupo de control ($p = 0.001$ χ^2). Estos resultados pueden verse alterados por células neurales que expresan CD10 o por la absorción de CD10 por los linfocitos normales. Para evitar esto, se estudió la presencia de CD10 y TdT nuclear. En 15 pacientes con LCR normal se encontró que la media de células TdT-positivas fue del 7.2 vs. 0.8% y que las proporciones de células que expresaban simultáneamente CD10 y TdT fueron del 6 versus 0.05% en 28 niños del grupo de control ($p = .04$)²³.

Existen diversos estudios que han tratado de comparar el valor diagnóstico del inmunofenotipo por medio de citometría de flujo y citomorfología en la detección de infiltración en el SNC en neoplasias hematológicas de manera retrospectiva para observar también el desenlace. En uno de ellos se estudiaron 219 muestras de LCR evaluadas en el momento del diagnóstico. Se encontró que 48 pacientes mostraron un LCR positivo mediante cualquiera de las técnicas: diecinueve (32%) con citomorfología, 44 (73%) con citometría de flujo y 15 (25%) con ambos métodos. Fueron evaluados 4 pacientes con citomorfología positiva y citometría de flujo negativa y 2 de ellos experimentaron progresión de la enfermedad y fallecieron. En el grupo de los 24 pacientes con citometría de flujo positiva y citomorfología negativa, 10 sujetos presentaron enfermedad recurrente o progresiva. Cuando se evaluó la presencia de células sospechosas, la citomorfología resultó sospechosa en 16 pacientes, de los cuales 4 murieron por progresión de la enfermedad: uno en el SNC y 3 con diseminación sistémica. Cuando se evaluaron las recurrencias en 12 pacientes con un promedio de seguimiento de 144 días (30-322), todos ellos presentaron una citometría de flujo positiva, 4 con citomorfología positiva, 4 dudosas y 4 negativas. La sensibilidad de la citometría de flujo fue del 78%, en tanto que la especificidad fue del 84%²⁴.

El empleo del inmunofenotipo mediante anticuerpos monoclonales diversos dirigidos contra antígenos de los linfo-

citos T y B es capaz de detectar células neoplásicas que pueden constituir un 0.2% del total de la población celular linfocítica en el SNC. El inmunofenotipo posee una sensibilidad de entre el 46 y el 89% en la LLA, y su valor diagnóstico en el LCR es más de 2 veces el de la citomorfología²⁴⁻²⁶.

La sensibilidad de la citomorfología es de 0.27 frente a 0.58 de la reacción en cadena de la polimerasa de las inmunoglobulinas, en tanto que la especificidad es de 1 para la citomorfología y de 0.85 para la reacción en cadena de la polimerasa; en comparación con la citometría de flujo, esta posee una sensibilidad de 0.1 y una especificidad de 0.95. El empleo de las 3 pruebas en forma conjunta mejora la sensibilidad a 0.67²⁷.

Material y métodos

Objetivo general

Evaluar la utilidad diagnóstica del inmunofenotipo en el LCR en una cohorte de niños con LLA.

Hipótesis

La determinación del inmunofenotipo es una herramienta diagnóstica útil para detectar casos de infiltración en el SNC en pacientes con LLA.

Diseño del estudio y selección de pacientes

Estudio de prueba diagnóstica que se llevó a cabo de marzo de 2010 a enero de 2012 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se informó a los padres y/o tutores de los pacientes candidatos a la participación en el protocolo sobre las implicaciones del mismo y se incorporó a aquellos que aceptaron participar. El protocolo fue revisado y aceptado por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez (clave de registro del protocolo: HIM 2010/034) y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los responsables de los pacientes incluidos en el estudio, así como el consentimiento de los niños que requirieron una explicación para participar en la investigación.

- **Criterios de inclusión:** pacientes diagnosticados con LLA en el período de marzo de 2010 a enero de 2012. Pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia o ambos. Pacientes menores de 18 años que aceptaran participar en el estudio.
- **Criterios de exclusión:** muestra de LCR hemorrágico con un contenido de más de un eritrocito por 100 en campo de alto poder en el estudio citomorfológico mediante preparación con citocentrífuga.

Definición de variables

- Líquido cefalorraquídeo positivo: todos los LCR clasificados como SNC3.
- Líquido cefalorraquídeo negativo: todos los LCR clasificados como SNC1 y SNC2.
- Inmunofenotipo positivo en LCR: todos los LCR que en el estudio de inmunofenotipo expresan un 3% o más de CD10, TdT o ambos en la población celular.

- Inmunofenotipo negativo en LCR: todos los LCR que en el estudio de inmunofenotipo expresan menos de un 3% de CD10, TdT o ambos en la población celular.

Metodología

Procedimiento para la toma de muestras de líquido cefalorraquídeo

La muestra del LCR se obtuvo en el momento de realizar los estudios para integrar el diagnóstico. Se tomaron 3 muestras en el momento de realizar la punción lumbar diagnóstica, cada una de al menos 1 ml para estudios de citomorfología y de inmunofenotipo mediante citometría de flujo. El estudio del inmunofenotipo en LCR se mantuvo cegado al estudio por microscopía óptica (citomorfología).

Citometría de flujo

Se empleó el citómetro de flujo FACSCalibur para análisis de 6 subpoblaciones celulares, con 6 parámetros de lectura simultánea, donde 4 de estos son parámetros de fluorescencia (FL1, FL2, FL3, FL4). El sistema de electrónica y óptica con capacidad para una cuarta fluorescencia (FL4) incluye un segundo láser con diodo de emisión roja de 635 nm. El módulo de discriminación de dobletes cuenta con la capacidad para medir altura, ancho y área de las células en cualquiera de los parámetros de fluorescencia (FL1, FL2, FL3, FL4).

También se utilizó una caja de perlas para calibración del instrumento (CaliBRITE Beads) para la inmunotipificación, y una caja de perlas para calibración del instrumento (DNA QC Particles); Estación de Trabajo para FACSCalibur (FACStation); Computadora Power Macintosh G3; CPU Power PC 750 de 300 Mhz con 64 MB de memoria DRAM, 2 MB VRAM, 512L level 2 caché, disco duro de 4.0 GB y manejador interno de CD ROM 12×, Ethernet interconstruido y Thin-Coax Transceiver, Monitor de color Multisynch de 17", impresora de color, módem interno de 56 K.

La cuantificación de células en LCR mediante citometría de flujo se realizó de la siguiente manera: se rotularon 6 tubos de polipropileno de fondo redondo de 5 ml con tapón con los nombres de los anticuerpos monoclonales y el fluorocromo correspondiente: isotiocianato de fluoresceína (FITC) y ficoeritrina; se pipetearon 20 microlitros del anticuerpo monoclonal correspondiente a cada tubo (CD45 FITC/CD34 PE; CD3 FITC/CD34 PE; CD3 FITC/CD33 PE; CD19 FITC/CD10 PE, CD4 FITC/CD8 PE; anti-TdT FITC (BD Biosciencias, San José, CA 9531, EE. UU.), con excepción del tubo n.º 6. A continuación se añadieron 100 microlitros de LCR a cada uno de los tubos, se colocó el tapón a cada uno de ellos y se mezclaron en el vórtex. Posteriormente, se centrifugaron a 1,500 revoluciones por minuto en el centrifugador, se decantaron los tubos y se agregaron 500 microlitros de solución de paraformaldehído al 1%. Al tubo número 6 se le agregaron 500 microlitros de solución permeabilizante y 100 microlitros de LCR, se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregaron 2 ml de amortiguador de fosfatos y se centrifugó a 1,500 rpm. A continuación se agregaron 20 microlitros de anticuerpo monoclonal anti-TdT y se incubó durante 30 minutos en refrigeración y a oscuras. Posteriormente, se agregaron 20 ml de amortiguador de fosfatos y se mezcló en el vórtex y se centrifugó durante 5 minutos a 1,500 rpm. Después, se decantó el tubo y se agregaron 500 microlitros de paraformal-

Tabla 1 Detección de infiltración en el sistema nervioso central por citometría de flujo en comparación con el estudio citológico

		Citomorfología		
		Positiva	Negativa	Total
Inmunofenotipo	Positivo	20	11	31
	Negativo	6	74	80
	Total	26	85	111

dehído al 1%. Finalmente, las muestras se analizaron en el citómetro de flujo FACSCalibur de 4 colores.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas de tipo continuo se calculó la media del número de leucocitos en el LCR por citología y el porcentaje de células CD10 y TdT de la muestra. Se evaluó la validez, la reproducibilidad y la seguridad de las pruebas. Dado que los resultados fueron dicotómicos, se clasificó a los pacientes en 4 grupos en una tabla de 2 x 2 (tabla 1). El análisis de la validez de la prueba se realizó calculando los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba. La seguridad de la misma se determinó mediante el cálculo de los valores predictivos positivo y negativo. Asimismo, se evaluaron los cocientes de probabilidad o razones de verosimilitud positiva y negativa. Finalmente, se calculó el índice de concordancia

kappa a fin de evaluar la variabilidad intraobservador e inter-observador en el estudio citomorfológico del LCR.

Resultados

En el estudio participaron 72 niños y 53 niñas de entre 0 y 17 años de edad (la media de edad en el momento del diagnóstico fue de 7.4 años) y se clasificaron conforme a los Criterios de Roma en el momento del diagnóstico (30 de alto riesgo y 95 de riesgo normal). De los 125 LCR de niños con LLA, 4 (3.2%) fueron LCR hemorrágicos y se excluyeron del análisis; otros 10 (8%) se excluyeron porque no se efectuó la evaluación en el tiempo establecido. Se analizaron en total 111 LCR (fig. 1).

De los 111 LCR incluidos para evaluación por citomorfología, 85 se clasificaron como negativos (76.5%), de los cuales

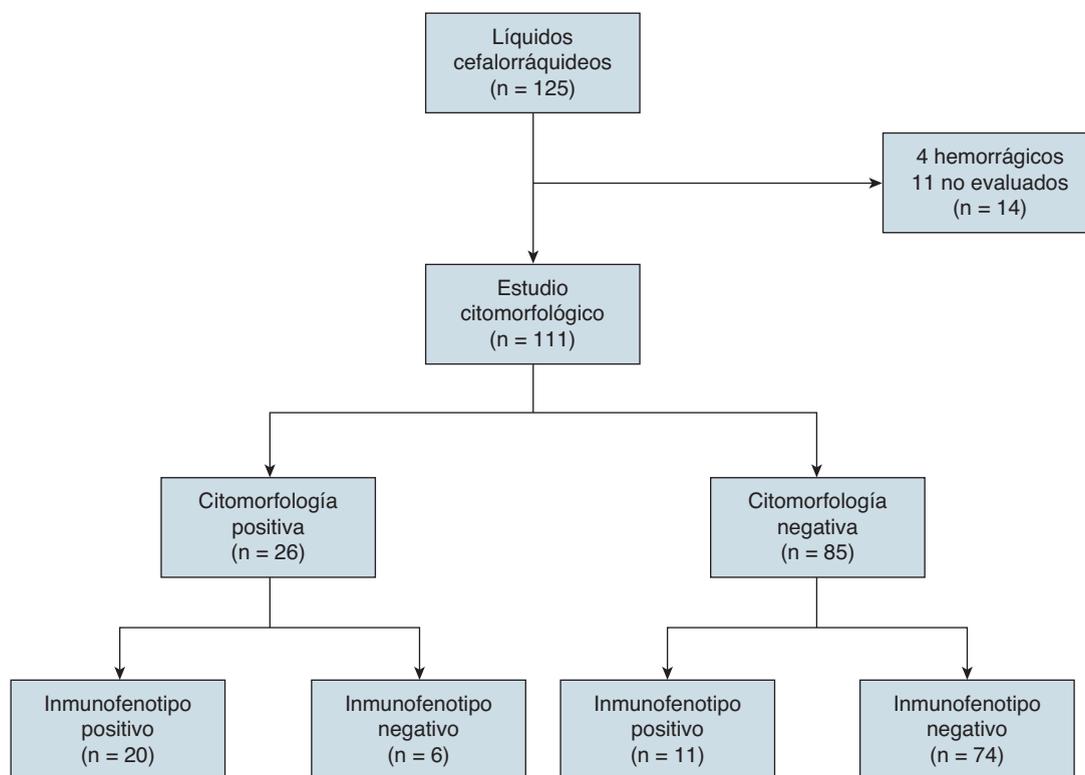


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 2 Líquidos cefalorraquídeos positivos a infiltración en el estudio de citomorfología de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Estadio	Leucocitos/microlitro	% de CD 10	% de TdT	Síntomas
SNC3	10	12.78	5.93	
SNC3	7	1.23	1.15	
SNC3	25	70.07	28.39	
SNC3	6	4.99	0.66	
SNC3	12	29.63	4.71	
SNC3	8	0.68	4.06	
SNC3	8	1.15	0.09	
SNC3	10	56.08	0.77	
SNC3	20	59.58	1.92	
SNC3	8	0.5	1	
SNC3	8	6.47	7.89	
SNC3	5	0.25	0.26	
SNC3	17	37.32	9.59	
SNC3	18	80.95	0.56	*
SNC3	16	29.42	17.27	
SNC3	14	1.14	4.58	
SNC3	6	0.48	9.60	
SNC3	24	0.23	1.34	*
SNC3	8	1.12	1.24	*
SNC3	7	14.78	7.93	
SNC3	7	11.23	8.15	
SNC3	16	40.07	26	
SNC3	9	8.12	5.66	
SNC3	20	25.63	14.35	
SNC3	8	4.68	7.03	
SNC3	8	2.05	1.12	

3 fueron SNC2 y 82 SNC1; veintiséis líquidos fueron clasificados como positivos (SNC3, 23.5%; tabla 2).

El número de leucocitos en el LCR fue de 2 a 25/ μ l, con una media de 9.24 leucocitos/ μ l. De los pacientes con LCR positivo por citomorfología, 3 (11.5%) presentaron síntomas sugestivos de infiltración en el SNC; si esto se aplica a la totalidad de la población estudiada ($n = 125$), el porcentaje es del 2.4%.

El inmunofenotipo resultó positivo en 31 pacientes, en tanto que la expresión de CD10 fue considerada positiva en 16 pacientes, con una media de expresión de CD10 del 15.44%. A su vez, el TdT se encontraba expresado en 15 LCR, con una media de expresión del 5.80%; en 14 LCR tanto CD10 como TdT se encontraban expresados (tablas 2 y 3).

Para validar los resultados de la citología, se realizó un análisis de concordancia interobservador, el cual arrojó un valor de 0.8466 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.5526-1.0), mientras que en el análisis de concordancia intraobservador, el valor fue de 0.8780 (IC del 95%: 0.6432-1.0).

La sensibilidad y la especificidad fueron de 76.92 y 87.06, respectivamente. Por su lado, el valor predictivo positivo fue de 64.52 y el valor predictivo negativo de 92.50, en tan-

to que la razón de verosimilitud positiva fue de 5.94 y la negativa de 0.27 (tablas 1 y 4).

Discusión

La infiltración del SNC en los pacientes con LLA se mantiene como un reto para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes, puesto que se sabe que es un sitio en el cual la población celular se encuentra expuesta a menores concentraciones de los fármacos empleados en el tratamiento y que a pesar de que la terapia dirigida al SNC ha logrado disminuir el número de recaídas en este sitio santuario, prevalece el problema de que no se cuenta con un método exacto que permita detectar células leucémicas cuando se realiza la evaluación diagnóstica inicial debido a diversos factores. Entre dichos factores, uno se relaciona con la prueba diagnóstica empleada para la estadificación debido a que, aunque se trata de un estudio histológico, se le incluye dentro de las pruebas diagnósticas consideradas imperfectas.

Dadas estas dificultades, no es sorprendente la falta de consenso sobre la definición de leucemia en el SNC ni que la

Tabla 3 Líquidos cefalorraquídeos negativos por citomorfología y con inmunofenotipo positivo en el estudio

Estadio	Leucocitos/microlitro	% de CD10	% de TdT	Síntomas
SNC1	6	16.40	0	
SNC1	2	2.06	8.05	
SNC1	3	7.34	1.92	
SNC1	3	2.31	4.61	
SNC1	4	4.99	1.78	
SNC1	3	6.50	2.18	
SNC1	4	1.83	4.91	
SNC1	3	0	3.81	
SNC2	2	16.04	4.19	
SNC2	3	12.77	4.04	
SNC2	4	0.39	9.09	

Tabla 4 Resultados de la prueba diagnóstica relacionada con el inmunofenotipo

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad	76.92	58.81-95.04
Especificidad	87.06	79.33-94.78
Índice de validez	84.68	77.53-91.83
Valor predictivo positivo	64.52	46.06-82.97
Valor predictivo negativo	92.50	86.10-98.90
Prevalencia	23.42	15.09-31.75
Índice de Youden	0.64	0.46-0.82
Razón de verosimilitud positiva	5.94	3.29-10.73
Razón de verosimilitud negativa	0.27	0.13-0.54

IC: intervalo de confianza.

proporción de pacientes con enfermedad en el SNC en el momento del diagnóstico oscile entre el 1 y el 15% en los estudios, dependiendo de los criterios de evaluación empleados.

Debido a la significancia pronóstica y terapéutica atribuida al compromiso inicial de la LLA en el SNC, es de suma importancia poder contar con la capacidad para identificar con precisión el escaso número de células en el LCR. A pesar de que existen estudios que han demostrado la utilidad de examinar muestras de LCR para determinar las características citoquímicas o de los antígenos de superficie para detectar en forma temprana recaídas en cuanto al SNC, no se cuenta con criterios absolutos para el diagnóstico de infiltración en el SNC y todos los métodos convencionalmente aplicados presentan problemas asociados. La citología puede presentar problemas como la escasa fijación de las células, los artefactos y la consideración de la morfología atípica como evidencia no concluyente de actividad neoplásica, lo cual otros pueden interpretar como evidencia positiva.

De los resultados obtenidos, el más importante es el hallazgo de un mayor número de casos positivos por inmunofe-

notipo que con la prueba de referencia, es decir, la citología. Esto es un punto importante en cuanto a la prueba diagnóstica, puesto que la sensibilidad de la citometría (con inmunofenotipo) es más alta que la referida en la literatura con respecto a la prueba de referencia. En nuestro estudio, 26 casos padecen la enfermedad conforme a la prueba de referencia, y, en dicho grupo, 6 casos arrojaron resultados negativos conforme al inmunofenotipo por citometría de flujo. En contraste, se detectaron 11 casos en los que el LCR fue negativo, pero que exhibieron positividad a CD10 o TdT, lo cual indica que la citología sola puede no evaluar en forma adecuada la infiltración en el SNC por la LLA.

Algunos estudios han comprobado la superioridad del inmunofenotipo determinado mediante citometría de flujo para la detección de células anormales presentes en el SNC en comparación con la citomorfología; nuestros resultados coinciden con sus hallazgos, con una sensibilidad de la prueba de 76.92. En comparación con otros estudios, la sensibilidad alcanzada por la citometría de flujo se encuentra entre 0.27 y 0.78. A la luz de los resultados consignados en la literatura y los nuestros, consideramos que el estudio del inmunofenotipo en el LCR es una herramienta que debe considerarse en la evaluación del SNC en los pacientes con LLA. Debido a su capacidad para explorar poblaciones celulares a un nivel específico, puede ofrecer un método objetivo y único, puesto que permite combinar diferentes inmunofenotipos. Además, es un método sencillo, rápido y seguro; se puede disponer de los resultados en un lapso inferior a las 3 h y puede ayudar a mejorar la estratificación por pronóstico, además de que puede, incluso, ser un factor que permita reducir costos.

El valor predictivo negativo en nuestro estudio fue de 92.50, lo cual permite lograr una clasificación más adecuada en aquellos pacientes en quienes el líquido muestra presencia de células dudosas o que son clasificadas equivocadamente como positivas y dan lugar a estadificaciones erróneas. Finalmente, al evaluar los cocientes de probabilidad, los resultados de nuestro estudio exhibieron un cociente de probabilidad positivo de 5.94, el cual es aceptable puesto que se estima que cuando los valores son altos la

prueba es de buena calidad. Por su lado, el cociente de probabilidad negativa fue de 0.27, lo cual también apoya la prueba dado que el valor es cercano al 0.

Sin embargo, consideramos que una de las principales debilidades que presenta el estudio estriba en que la población celular estudiada es muy amplia desde el punto de vista cuantitativo y en que los porcentajes de inmunofenotipos también lo son. En este estudio no tratamos de evaluar puntos de corte, puesto que existen estudios previos que ya han fijado el porcentaje en 3% con relación a CD10 y TdT. Es necesario incluir pacientes con niveles más bajos de celularidad en el estudio citomorfológico ya que esto permitiría mejorar la evaluación de la prueba examinada. Cuando se evaluó el LCR por medio de la prueba de referencia se encontró mayoritariamente una población celular incrementada que no implica problemas a la hora de la evaluación, puesto que la mayoría de los casos en los que puede existir el problema en cuanto al diagnóstico son aquellos con LCR en que las células son escasas.

Conclusiones

Es necesario incluir la evaluación del LCR de los pacientes con LLA como una prueba paralela con el objeto de incrementar la sensibilidad y efectuar una evaluación correcta del paciente.

En nuestro hospital, el cual es un centro de referencia nacional en el que son tratados pacientes con estas características y que además cuenta con la infraestructura, debe efectuarse en forma rutinaria.

En aquellos centros de tratamiento que no cuentan con la infraestructura necesaria, es conveniente realizar esta prueba en los casos en que se tengan LCR que susciten dudas.

Referencias

1. Leukemias in: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, San Diego California, USA. 3.ª ed. Academic; 1999.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol.* 1981;47:553-61.
3. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14:18-24.
4. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2003;1:102-131.
5. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood.* 2007;109:926-35.
6. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:1-8.
7. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol.* 2003;21:184-8.
8. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360:2730-41.
9. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2000;96:3381-4.
10. Cherlow JM, Sather H, Steiner P, et al. Craniospinal irradiation for acute lymphoblastic leukemia with central nervous system disease at diagnosis: a report from the Children's Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:19-27.
11. Sayed D, Badrawy H, Ali AM, et al. Immunophenotyping and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement analysis in cerebrospinal fluid of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2009;33:655-61.
12. Di Noto R, Scalia G, Abate G, et al. Critical role of multidimensional flow cytometry in detecting occult leptomeningeal disease in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas. *Leukemia Research.* 2008;32:1196-9.
13. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol.* 2009;36 (4 Suppl 2): s2-s16.
14. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1993;329:314-9.
15. Lauer S, Shuster J, Kirchner P, et al. Prognostic significance of cerebrospinal fluid (CSF) lymphoblast (LB) at diagnosis (dx) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc ASCO.* 1994;13:317-9.
16. Roma AA, Garcia A, Avagnina A, et al. Lymphoid and myeloid neoplasm involving cerebrospinal fluid :comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:271-5.
17. Craig F, Foon K. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasm. *Blood.* 2008;111:3941-67.
18. Rojas EO. Inmunidad adquirida del sistema linfocitario. En: Rojas EO. Inmunología (de memoria). México. Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 57-91.
19. Hedge U, Filie A, Little R, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 2005;105:496-502.
20. French CA, Dorfman DM, Shaheen G. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:369-74.
21. Seabrook T, Johnston M, Hay J. Cerebral spinal fluid lymphocytes are part of the normal recirculating lymphocyte pool. *Journal of Neuroimmunology.* 1998;91:100-7.
22. Reiber H, Peter J. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *Journal of the neurological sciences.* 2001;184:101-22.
23. Jerrard D, Hanna J, Schindelheim G. Cerebrospinal fluid. *The Journal of emergency medicine.* 2001;21:171-8.
24. Homans C, Barker B, Forman E, et al. Immunophenotypic characteristics of cerebrospinal fluid cells in children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Blood.* 1990;76:1807-11.
25. Bromberg JE, Breems D, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology.* 2007;68:1674-9.
26. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, et al. Clinical followup indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis - a single centre experience. *Br J Haematol.* 2004;124:762-8.
27. Pui Ch, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: Historical perspective and practical application. *Semin Oncol.* 2009;36:s2-s16.



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados a enfermedad residual en el cono central

Juan Manuel Carvajal Pliego^a, Rodolfo Saúl Torres Mendoza^a, Aarón González Enciso^b, Delia Pérez-Montiel^c, Federico Lasa^d y David Cantú de León^{d,*}

^aDepartamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México, D.F., México

^bClínica de Displasias, Instituto Nacional de Cancerología de México, México, D.F., México

^cDepartamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología de México, México, D.F., México

^dDirección de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

PALABRAS CLAVE

Neoplasia intraepitelial cervical;
Conización cervical;
Enfermedad residual

Resumen

Objetivo: La conización cervical es el tratamiento conservador de referencia en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical. Se ha introducido un cono central complementario con la finalidad de disminuir la posibilidad de lesión residual. El objetivo de nuestro estudio consistió en identificar factores clínico-patológicos capaces de predecir lesiones residuales en el cono central.

Material y métodos: Se realizó una revisión de 6 años en la Clínica de Displasias del Instituto Nacional de Cancerología de México en 636 pacientes. Se establecieron factores pronósticos de enfermedad residual (legrado endocervical positivo, lesión que se introduce al canal, zona de transformación tipo 3 y sus combinaciones). Se utilizaron análisis univariados y multivariados a fin de encontrar asociaciones e identificar factores de riesgo independientes.

Resultados: Al 64% de las pacientes se les realizó un cono central. Trescientas setenta y ocho pacientes (59%) no presentaban ningún factor de riesgo de enfermedad residual. Solo 33 (5%) arrojaron resultados positivos en el LEC, 99 (15.5%) presentaban una lesión que se introducía en el canal, 40 (6%) mostraban una zona de transformación tipo III y el resto (14.5%), combinaciones de las anteriores. Encontramos una asociación de 30-50% ($p < 0.0001$) entre los factores pronósticos y la presencia de lesión residual en el cono central. Asimismo, encontramos que la edad > 50 años es un factor independiente de riesgo de lesión residual ($p < 0.0001$).

Conclusiones: Identificamos factores clínico-patológicos que incrementan el riesgo de enfermedad residual en un cono central. Por tal motivo, proponemos un algoritmo de manejo específico que permite un control adecuado de la enfermedad y evita el sobretreatmento.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, Tlalpan, México D.F., México. Teléfono: 56280400, ext. 177. Correo electrónico: dcantude@gmail.com (D. Cantú de León).

KEYWORDS

Cervical
intraepithelial
neoplasm;
Cervical conization;
Residual disease

Factors associated with residual disease in the central cone**Abstract**

Objective: Cervical conization is the standard of care for conservative treatment in patients with cervical intraepithelial neoplasms (CIN). A complementary central cone has been introduced, which aims to reduce the possibility of residual disease. The purpose of this study was to identify clinical-pathological factors able to predict residual disease in the central cone.

Materials and Methods: A 6-year review was conducted on 636 patients in the Dysplasia Clinic of the Instituto Nacional de Cancerología de México. Prognostic factors for residual disease were established (positive Endocervical Curettage [ECC]; lesion penetrating the canal; type 3 Transformation Zone (TZ), and combinations thereof. Univariate and multivariate analysis were used to find associations, as well as to identify independent risk factors.

Results: Central cone was performed in 64% of the patients. Out of those, 378 (59%) had no risk factors for residual disease; only 33 (5%) had a positive ECC, 99 (15.5%) had a lesion invading the canal, 40 (6%) had type 3 TZ, and the rest (14.5%), a combination thereof. An association was found between prognostic factors and residual lesion ranging from 30 to 50% ($P < .0001$). Furthermore, it was found that age > 50 years was an independent factor for residual disease ($P < .0001$).

Conclusions: The clinical-pathological factors that increase the risk of residual disease in a central cone were found. Therefore, a specific management algorithm is proposed by the authors that provides an adequate control of the disease, while avoiding overtreatment.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) es considerado un problema de salud en los países en desarrollo, siendo en nuestro país el segundo tipo de cáncer femenino. Si bien el número de muertes por CaCu en México comenzó a disminuir a partir del año 2001, los índices siguen siendo preocupantes, puesto que 4,134 mujeres fallecieron en el año 2006¹. La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es la lesión precursora del CaCu, cuyo factor etiológico es la infección por el virus del papiloma humano². De los aproximadamente 35 subtipos que infectan el aparato genital inferior, los subtipos 16 y 18 representan cerca del 70% de todos los carcinomas epidermoides y el 80% de los adenocarcinomas del cuello uterino³.

Existe una alta prevalencia de la infección en las adolescentes y el pico de incidencia ocurre a los 30 años. Las mujeres menores de 22 años con lesión intraepitelial de bajo grado experimentarán cerca de un 61% de regresión espontánea de la lesión en un período de un año y de cerca del 91% en un período de 3 años. Solo el 3% progresará a NIC III (Ca *in situ*)⁴.

En nuestra institución, según datos publicados en 2007, en el curso de 5 años se atendieron 1,269 nuevos casos de este tipo de lesiones; el grupo etario más afectado fue el que se ubica entre los 30 y los 50 años⁵.

La NIC tiene 3 grados de severidad. La NIC 1 es considerada una lesión de bajo grado. A su vez, la NIC 2 y la 3 se consideran lesiones de alto grado (LIEAG). Las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado enfrentan posibilidades mínimas de desarrollar una lesión cervical invasora, en tanto que aquellas con LIEAG se encuentran en alto riesgo de progresión a cáncer. En el manejo de las mujeres con NIC, el objetivo consiste en prevenir la posible progresión a cáncer

invasor sin sobretratar las lesiones con altas probabilidades de regresión⁶.

Existen 2 abordajes generales en el tratamiento de la NIC: los métodos ablativos (crioterapia o ablación por láser) y los métodos que involucran resección (conización con bisturí frío, conización por láser o conización con asa diatérmica [CAD])⁷. En general, ambas técnicas son equivalentes en términos de efectividad, con una tasa de curación cercana al 90%. La elección de ablación *versus* resección se basa en muchos factores, como los hallazgos en la citología cervical, la impresión colposcópica y los resultados de la biopsia cervical, así como características individuales de cada paciente como la edad, embarazo y las probables complicaciones del tratamiento y, ocasionalmente, los probables efectos adversos en un embarazo posterior⁸. El rango de recurrencia o persistencia de la NIC se ubica entre el 5 y el 17%, independientemente del tipo de terapia elegida. Los índices elevados de enfermedad persistente se asocian a lesiones de grandes dimensiones (más de 2/3 de la superficie del cuello uterino), compromiso de glándulas endocervicales, márgenes positivos y positividad continua a ADN del virus del papiloma humano [especialmente del virus del papiloma humano 16])⁹.

El cono central complementario realizado tras la CAD reduce notoriamente la amplitud de los márgenes endocervicales en mujeres con una zona de transformación tipo III. En su reporte, Kietpeerakool C, et al.¹⁰ demostraron que las pacientes que fueron sometidas a una CAD + cono central exhibieron una reducción de aproximadamente un 65% en el riesgo de positividad en los márgenes endocervicales en comparación con aquellas en que no se realizó intervención. Incluso en aquellas mujeres que mantuvieron la positividad en el margen endocervical después del cono central, el be-

neficio de un segundo procedimiento demostró una disminución significativa en el riesgo de lesión residual al realizarse una segunda escisión en comparación con quienes no se sometieron a cono central (52.2 vs. 84.1%, respectivamente, $P = 0.04$). Cerca del 50% de las pacientes con márgenes positivos en el cono presentará lesión en el cono central, a diferencia del 6.6% cuando los márgenes son negativos¹⁰.

Se sabe que el uso rutinario del cono central complementario, lejos de optimizar el tratamiento al garantizar la resección completa de la lesión, compromete el seguimiento citológico y colposcópico de la paciente e incrementa el riesgo de estenosis del cuello uterino y de incompetencia ístmico-cervical, con las complicaciones obstétricas que esto conlleva. Por tales motivos, el objetivo de este estudio consistió en crear un algoritmo que identifica los factores clínico-patológicos involucrados con el riesgo de presentar una lesión residual en un cono central complementario, con el objeto de evitar el sobretratamiento y disminuir las secuelas de dicha terapéutica, individualizando el tratamiento al mismo tiempo.

Materiales y métodos

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo de 6 años que se llevó a cabo en la Clínica de Displasias del Instituto Nacional de Cancerología de México. Tras la obtención de la aprobación por los comités internos, se revisaron los expedientes de todas las pacientes que fueron sometidas a un procedimiento de cono cervical entre los años 2006 y 2011. Se verificó que los datos clínicos estuvieran completos en el expediente y que se dispusiera de material de patología para la confirmación diagnóstica.

Las variables examinadas fueron: citología y biopsia previas al cono, factores pronósticos de enfermedad residual y diagnóstico previo al cono, así como la profundidad del cono periférico, el reporte histopatológico del mismo, el estado del borde endocervical y la presencia de extensión glandular. Los 3 diferentes diagnósticos previos al cono fueron: discordancia citopatológica, LIEAG y CaCu *in situ*.

Los factores que se definieron como predictivos de enfermedad residual fueron:

- LEC positivo.
- Lesión acetoblanca que se introduce en el canal cervical.
- Zona de transformación tipo III.
- Todas las combinaciones entre ellas.

El diagnóstico del margen de la lesión cervical se definió como margen negativo, positivo o no evaluable. El margen negativo se definió como ausencia de células neoplásicas o lesión de bajo grado en el estudio histopatológico; margen positivo, cuando se encontraron células neoplásicas o lesión de alto grado en el margen teñido en el estudio histopatológico; y no evaluable, cuando se encontraron cambios severos por daño térmico, o pérdida del epitelio de tal magnitud que el margen no pudo ser determinado.

Se excluyó a las pacientes con un diagnóstico de carcinoma microinvasor, así como con cualquier otra histología diferente al carcinoma epidermoide.

Consideraciones estadísticas

La información de cada paciente fue clasificada y recopilada en una base de datos diseñada específicamente para efectos del estudio. Se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas.

Todas las muestras fueron evaluadas en el departamento de patología. El estado de los márgenes se consideró positivo cuando se encontró LIEAG o Ca *in situ* en el margen de resección. En las mujeres sometidas a histerectomía, la presencia de LIAG o más en la pieza quirúrgica se consideró enfermedad residual. Se utilizó la prueba de la χ^2 para encontrar las relaciones univariadas entre los factores pronósticos y el reporte final sobre el cono central.

Se utilizó estadística inferencial para comparar las diferentes variables en relación con la positividad a enfermedad en el cono central. Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado ($p < 0.05$) fueron incluidas en un análisis de regresión logística a fin de evaluar las asociaciones entre las variables clínico-patológicas previas al cono y la persistencia de lesión en el cono central. Las razones de momios con un intervalo de confianza del 95% que no incluyó la unidad fueron consideradas estadísticamente significativas.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor p resultó igual a o < 0.05 .

Resultados

En el período comprendido entre 2006 y 2011 se recolectaron los datos de 636 pacientes de quienes se contaba con información completa registrada en el expediente clínico. Se excluyó a aquellas pacientes con seguimientos inferiores a 6 meses posteriores al tratamiento.

Características de las pacientes

De las 636 pacientes, 95 (15%) eran menores de 30 años, 194 (31%) de entre 30 y 40 años, 165 (25%) de entre 41 y 50 años y, por último, 182 (29%) eran mayores de 50 años; la media de la edad fue de 44 años.

Con respecto a la citología cervical previa al tratamiento, el resultado fue negativo en 83 pacientes (13%), 72 (11%) fueron clasificadas como NIC 1, 139 (22%) como NIC 2, 248 (39%) como NIC 3, 86 (14%) como carcinoma epidermoide y el 1% se clasificó como resultado inadecuado.

En todas las pacientes se realizó una colposcopia con toma de biopsia guiada. Se obtuvieron los siguientes resultados: 88 pacientes (14%) presentaron un resultado negativo a neoplasia maligna, 35 (6%), presentaron una NIC 1, 162 (25%) NIC 2, 263 (41%) NIC 3, en 76 (12%) se diagnosticaron fragmentos sueltos de carcinoma epidermoide sin relación con el estroma, y en el 2% restante, las muestras resultaron inadecuadas (tabla 1).

En cuanto a los factores pronósticos, del total de las pacientes, 378 (59%) no presentaban ningún factor de riesgo de enfermedad residual en el cono central. Solo en 33 pacientes (5%) se registró un LEC positivo; 99 mujeres (15.5%) presentaron una lesión que se introducía en el canal, en 40 (6%) se encontró una zona de transformación tipo III y en el resto (86 casos, 14.5%) se observaron combinaciones de las anteriores (tabla 2).

Tabla 1 Características generales de los pacientes

Características	n	%
Edad		
< 30	95	15%
30-40	194	31%
41-50	165	25%
> 50	182	29%
PAP PRE TX		
Negativo	83	13%
NIC 1	72	11%
NIC 2	139	22%
NIC 3	248	39%
Ca epidermoide	86	14%
BIOPSA PRE TX		
Negativo	88	14%
NIC 1	35	6%
NIC 2	162	25%
NIC 3	263	41%
Fragmentos sueltos	76	12%
Diagnóstico preconco		
Discordancia CP	161	25%
Alto grado (NIC 2)	125	20%
<i>In situ</i> (NIC 3)	334	53%

El período de vigilancia se prolongó 72 meses, con una media de 55 meses. Se registraron 25 (3%) recurrencias (20 LIAG, 5 Ca *in situ*) en un promedio de 14 meses, en las cuales el tratamiento se complementó con histerectomía (datos no mostrados). Del total de las pacientes, 411 (64%) fueron sometidas a cono central.

Factores pronósticos y lesión en el cono central

Encontramos que el índice de asociación de las pacientes sin factores de riesgo con la ausencia de enfermedad residual

Tabla 2 Factores pronósticos

Características	n	%
Factores pronósticos		
Ausencia de factores	378	59%
LEC positivo	33	5%
Lesión que se introduce en el canal	99	15.5%
Zona de transformación 3	40	6%
LEC (+) + lesión que se introduce en el canal	30	5%
LEC (+) + zona transformación 3	15	2.5%
Lesión que se introduce en el canal + zona transformación 3	23	4%
Todos los factores	18	3%

LEC: lesión endocervical.

en el cono central fue del 84%. De manera similar, la presencia de cualquiera de los factores pronósticos se asoció hasta en un 30% a la presencia de carcinoma *in situ* en el cono central. Existen combinaciones que incrementan la asociación como, por ejemplo, un LEC positivo en combinación con una ZT tipo 3 se asocia hasta con un 55% de enfermedad de alto grado o más presente en el cono central, de manera similar que la suma de todos los factores pronósticos, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas, con un valor $p < 0.0001$ en el análisis univariado (tabla 3).

Se ha observado que la presencia de factores pronósticos asociados fluctúa en función de la edad puesto que, entre las mujeres menores de 40 años, un 75% no tendrá ningún factor pronóstico, a diferencia de las mujeres mayores de 50 años, en quienes la proporción desciende al 34% ($p < 0.0001$).

Encontramos que entre las mujeres mayores de 50 años, hasta un 38% presenta Ca *in situ* en el cono central, a diferencia de las mujeres más jóvenes, en quienes el 18% se asocia al hallazgo de lesiones ($p < 0.0001$).

El margen endocervical es reconocido como un factor de riesgo independiente de lesión en el cono central. Se encontró que algunos factores pronósticos se vincularon con la

Tabla 3 Factores pronósticos y RHP cono central

RHP cono central	N (%)	Factores pronósticos						P	
		Ninguno	LEC positivo	Lesión que se introduce en el canal	Zona de transformación 3	LEC + lesión que se introduce en el canal	LEC +zona t. 3		Lesión que se introduce en canal + zona t. 3
Negativo	209 (84)	15 (65)	51 (80)	14 (58)	11 (64)	3 (33)	9 (57)	4 (39)	0.001
NIC 1	1 (1)	0 ()	0 ()	1 (4)	0 ()	1 (11)	1 (7)	0 (0)	
NIC 2	7 (3)	0 ()	0 ()	2 (8)	0 ()	1 (11)	0 (0)	0 (0)	
NIC 3	22 (10)	8 (34)	12 (19)	7 (29)	6 (35)	4 (44)	5 (33)	6 (58)	

positividad en el margen endocervical, puesto que hasta un 41% de las mujeres con un LEC positivo presentó una lesión *in situ*. También se observó cómo algunas combinaciones de dichos factores pueden asociarse hasta con un 50% de incidencia de lesiones *in situ* (por ejemplo, LEC positivo + lesión que se introduce en el canal; $p < 0.001$).

La existencia de un LEC+ se asocia hasta en una tercera parte a la presencia de lesión *in situ* en el borde endocervical del cono periférico, siendo este un factor de riesgo independiente de lesión en el cono central ($p < 0.001$).

Aquellas pacientes sin factores pronósticos se asocian en un 77% a la ausencia de lesión residual en la histerectomía ($p < 0.030$) y, de la misma manera que en el cono central, la existencia de un factor de riesgo se asocia hasta en un 30% a la presencia de lesiones en la histerectomía. La combinación de una lesión que se introduce en el canal y una zona de transformación tipo 3, así como la suma de los 3 factores, se asocian en más de la mitad de los casos a enfermedad residual en la pieza quirúrgica (57 y 59%, respectivamente).

En el análisis multivariado se identificaron 3 variables independientes que se asocian a la presencia de lesión residual en el cono central: la edad ($p < 0.0001$), la biopsia previa al cono ($p < 0.017$) y los factores pronósticos ($p < 0.05$). Dichas variables pueden ser utilizadas para seleccionar a las pacientes candidatas a realización de cono central para un buen control de la enfermedad (tabla 4).

Discusión

La CAD es reconocida como el método de referencia para el tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino¹¹. En las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas que complementan el tratamiento, con la finalidad de resear la totalidad de la lesión y con esto reducir los porcentajes de persistencia o recurrencia de la enfermedad, como en el caso del cono central complementario a la CAD¹²⁻¹³. En la actualidad, la tendencia se inclina hacia manejos menos invasivos, de modo que ha surgido la necesidad de caracterizar a las pacientes que requerirán una resección más amplia o el uso de medidas complementarias^{3,14}.

Uno de los principales grupos que se ven afectados por este tipo de lesiones son las mujeres en edad reproductiva, en quienes la realización de resecciones extensas compromete el seguimiento cito- y colposcópico posterior, además de incrementar las tasas de complicaciones en embarazos subsecuentes^{15,16}.

Uno de los principales objetivos del tratamiento de las lesiones preinvasoras consiste en garantizar su completa re-

sección abarcando toda la zona de transformación¹⁷. Se sabe que la CAD se asocia a efectos adversos en los resultados de embarazos subsecuentes. Como mencionan Samson et al.¹⁸, la CAD se asocia a la probabilidad de parto prematuro (7.9 vs. 2.5%) en embarazos subsecuentes, lo cual también depende de la profundidad y la extensión de la CAD.

En cerca de un 40% de las colposcopias el procedimiento puede no ser satisfactorio como resultado de la incapacidad para visualizar la zona de transformación o la extensión de la lesión displásica. Algunos estudios¹⁰ han encontrado que más del 7% de las lesiones NIC II y III se vinculan con cáncer cervicouterino invasor en el contexto de colposcopias no satisfactorias. Park et al.¹⁹ encontraron una asociación entre la edad y la presencia de colposcopias no satisfactorias, con una frecuencia más elevada entre las mujeres posmenopáusicas, dadas sus características con respecto a la involución de la zona de transformación. De este modo, en nuestro trabajo encontramos que las mujeres de más de 50 años presentan hasta un 30% de colposcopias no satisfactorias y, derivado de esto, una asociación del 40% con la presencia de márgenes endocervicales positivos en la CAD.

Es reconocido que el margen endocervical positivo es un fuerte indicador de enfermedad residual, puesto que su presencia se asocia hasta en un 50%¹⁰ a la existencia de lesiones en el cono central, así como a repercusiones en la recurrencia posterior a la CAD²⁰. Esto se evidenció en el estudio de Suprasert P et al.²¹ en el cual, en aquellas pacientes con márgenes negativos tras la CAD, la recurrencia calculada fue de tan solo el 1.1% en una media de 12 años.

Chen et al., en una revisión de cerca de 1,113 mujeres, mencionan como factores de riesgo de márgenes positivos en la CAD al Ca *in situ*, el estado menopáusico y las lesiones extensas²², tal y como lo demuestra nuestro estudio, con una asociación de hasta un 50% entre los factores pronósticos y la presencia de márgenes endocervicales positivos.

Otra de las prácticas ya en desuso es la realización del LEC en el momento del cono con la finalidad de obtener una muestra de mejor calidad o complementar el tratamiento. Como reportó Sadaf Ghaem-Maghani en su metanálisis, esta técnica, lejos de optimizar el tratamiento, produce muestras insuficientes y el análisis histológico del LEC no se correlaciona con el reporte patológico final del cono²³.

En la literatura se muestran indicaciones para la realización de un cono central complementario en el momento de la conización convencional, como lo propusieron Tillmanns et al., quienes encontraron una asociación del 21.5% entre un LEC positivo y enfermedad residual, y de un 20% en el caso de una colposcopia no satisfactoria. Entre sus conclusiones propusieron: LEC positivo o colposcopia no satisfactoria, discordancia de 2° con respecto a la citología y la biopsia previa al cono¹⁶. En nuestro estudio, la asociación se incrementó a un 30% en el caso del LEC positivo y a un 33% en el de la colposcopia no satisfactoria (lesión que se introduce en el canal y/o zona de transformación 3).

En consecuencia, Tillmanns et al. proponen un algoritmo donde a aquellas mujeres menores de 21 años, independientemente de otros factores, solo se les practique la CAD, a diferencia de aquellas ubicadas dentro del rango de 22 a 34 años, en quienes entran en juego otros factores como un LEC positivo y una colposcopia no satisfactoria para realizar un cono central complementario, y establecen como valor de corte la edad de 35 años para generali-

Tabla 4 Análisis multivariado

	Sig.	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad	.000	1.054	1.031	1.079
Bx. preconio	.017	1.481	1.072	2.045
Factores pronósticos	.054	1.144	.998	1.312

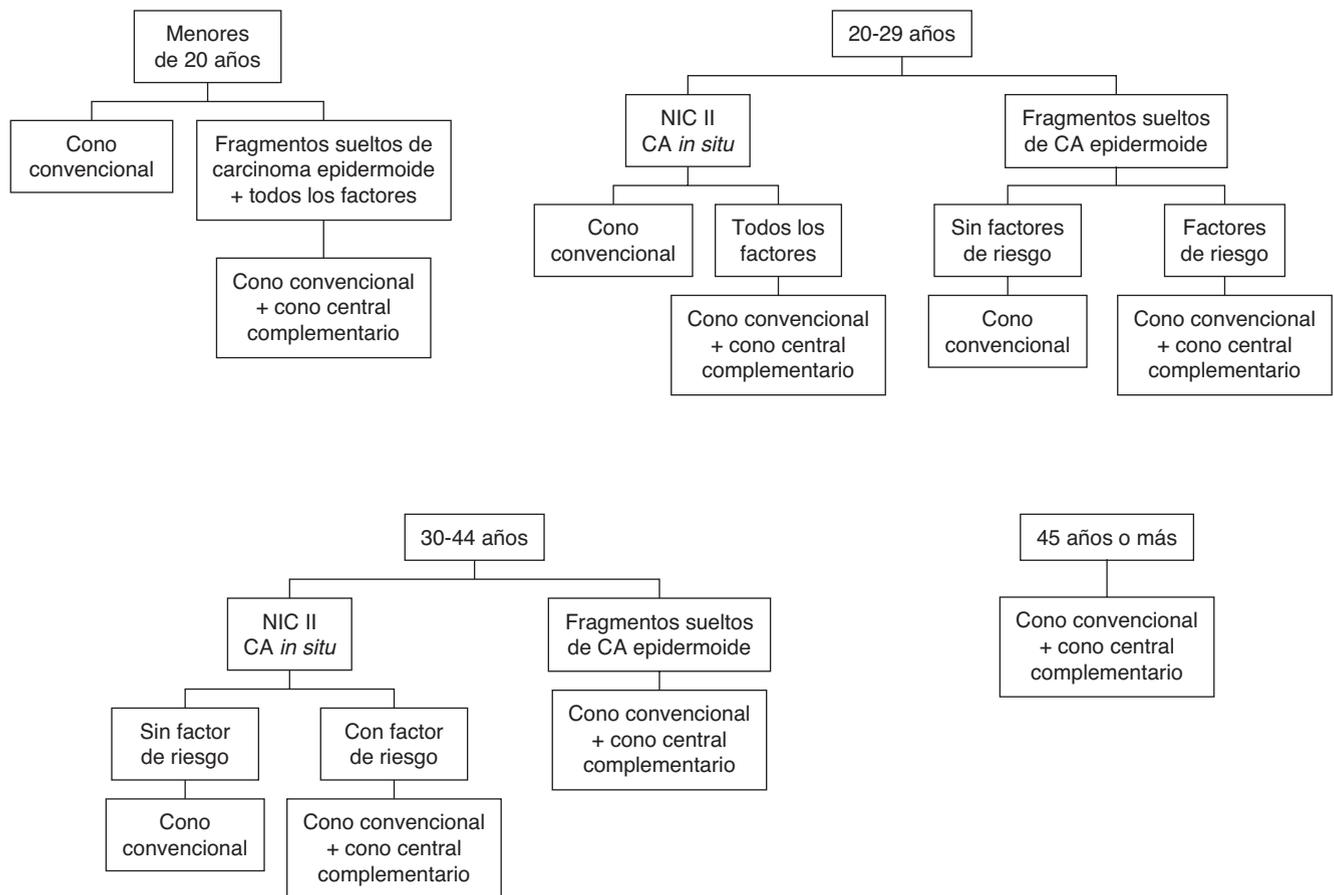


Figura 1 Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de las pacientes candidatas a cono cervical terapéutico.

zar este último tratamiento. Esto se fundamentó en el hecho de que solo en un 8.5% de las mujeres menores de 21 años se encontró enfermedad residual en el cono central y que en el grupo de mujeres en el rango de edad de 22 a 34 años, la proporción se modificó hasta un 18% cuando hubo presencia de factores de riesgo. Cabe destacar que en su estudio con respecto a las mujeres mayores de 35 años, la asociación con lesión residual no fue estadísticamente significativa (24%; $p = 0.154$). En su estudio recomiendan el uso de CAD + cono central complementario en las mujeres mayores de 35 años¹⁶. En contraste, en nuestro estudio, donde sí evidenciamos la edad como variable predictiva de lesión residual, la asociación en las mujeres menores de 30 años fue del 10%, en las mayores de 30 años del 11%, en las mayores de 40 años del 14% y en aquellas por encima de los 50 años, de un 38%.

En conclusión, en nuestro estudio definimos que, independientemente de la edad, tanto el reporte histopatológico de la biopsia previa al cono como los factores pronósticos (LEC positivo, lesión que se introduce en el canal, ZT tipo 3) se asocian en un 30-40% ($p < 0.001$) a la presencia de lesión en el cono central.

Con base en el aumento de riesgo, proponemos el siguiente algoritmo de manejo (fig. 1).

La recurrencia observada en nuestra serie fue de un 3%, cifra que concuerda con el promedio consignado en la literatura, el cual oscila entre el 2 y el 12% en un intervalo de

10 a 20 meses, o como reportan Murta et al., quienes concluyeron que en aquellas pacientes con márgenes negativos después del tratamiento la recurrencia estimada es de un 7% en una media de 20 meses²⁴.

Conclusiones

Encontramos asociaciones que varían de un 30 a un 50% entre los factores pronósticos (LEC positivo, lesión que se introduce en el canal y zona de transformación tipo 3) y el hallazgo de lesiones en el cono central complementario a la CAD. Asimismo, identificamos la edad como un factor de riesgo independiente de lesiones en el cono central y que dicho riesgo es más elevado en mujeres mayores de 50 años. Proponemos un algoritmo de manejo conforme a la individualización de los factores de riesgo de cada paciente.

Referencias

- Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, et al. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud pública de México*. 2009;51:208-19.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retros-

- pective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1048-56.
3. Creasman WT. Preinvasive Disease of the Cervix. En: Philip J, DiSaia M. *Clinical Gynecologic Oncology* (Vol. 8). Filadelfia: Elsevier; 2012, p. 1-30.
 4. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678-83.
 5. Pedro Rizo Ríos MI. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología.* 2007;2:203-87.
 6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
 7. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):833-6.
 8. Andía D, Mozo de Rosales F, Villasante A, et al. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112:225-8.
 9. Park JY. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;39-44.
 10. Park JY, Lee SM, Yoo CW, et al. "Top hat" versus conventional loop electrosurgical excision procedure in women with a type 3 transformation zone. *J Gynaecol Obstet.* 2007;107:39-44.
 11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2005;106:645-64.
 12. Gold M, Dunton CJ, Murray J, et al. Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and conization equivalent. *Gynecol Oncol.* 1996;61:241-4.
 13. Duggan BD, Felix JC, Munderspach LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):276-82.
 14. Baggish MS, Noel Y, Brooks M. Electrosurgical thin loop conization by selective double excision. *J Gynecol Surg.* 1991;7:83-6.
 15. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, et al. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):657-60.
 16. Tillmanns TD, Falkner CA, Engle DB, et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone. *Gynecol Oncol.* 2006;100:379-84.
 17. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1054-60.
 18. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:325-32.
 19. Park JY, Lee SM, Yoo CW, et al. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:39-44.
 20. Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzlaff MG, et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:315-21.
 21. Suprasert P, Panyaraj W, Kietpeerakool C. Recurrent rates with cervical intraepithelial neoplasia having a negative surgical margin after the loop electrosurgical excision procedure in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10:587-90.
 22. Chen Y, Lu H, Wan X, et al. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107:107-10.
 23. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8:985-93.
 24. Murta EF, Silva AO, Silva EA. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure, conization and hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:50-2.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento laparoscópico del cáncer de endometrio. Experiencia institucional

Erick Rolando Rocha-Guevara^a, Odilón Félix Quijano-Castro^a,
Gustavo Cortés-Martínez^a, Daniel López-Hernández^a, José Alberto Abrego-Vásquez^a
y José Damián Gómez-Archila^{b,*}

^a Servicio de Ginecología Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D.F., México

^b Servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital de Gineco-obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de
endometrio;
Histerectomía
laparoscópica

Resumen

Antecedentes: El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en el ámbito mundial. Su incidencia es 6 veces mayor en países desarrollados. Es la segunda causa de consulta en el servicio de Ginecología Oncológica del CMN Siglo XXI.

Objetivo: Reportar resultados de la casuística del cáncer endometrial tratado mediante laparoscopia en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Entre 2002 y 2012 se registraron 105 casos diagnosticados con cáncer de endometrio y abordados por vía laparoscópica para estadificación.

Resultados: La media de edad fue de 59 años; el tiempo quirúrgico, 203 minutos en promedio; sangrado, 209 ml; estancia hospitalaria: 2.8 días como media. Se resecó una mediana total de 11 ganglios en la linfadenectomía pélvica y 3 ganglios para muestreo paraaórtico. Seis casos exhibieron conversión. Se reportaron 7 casos con complicaciones.

Discusión: La etapa de la enfermedad es la variable predictiva más significativa. Se sabe que varios factores se relacionan con el pronóstico en pacientes con enfermedad en etapas similares, entre ellos la edad, el tipo histológico y el grado, invasión miometrial, invasión del espacio vascular, tamaño del tumor, citología peritoneal, receptores hormonales, ploidía del ADN y tipo de tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento del cáncer de endometrio mediante abordaje laparoscópico en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI ofrece índices más bajos de morbilidad y una recuperación más rápida. Independientemente de la vía de abordaje, el pronóstico depende de las características histológicas y la etapa de la enfermedad de cada paciente.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Renato Leduc 58, colonia Toriello Guerra, delegación Tlalpan, DF, C.P. 14050, México. Teléfono: 01 55 555 11794.
Correo electrónico: gomezarchila@hotmail.com (J.D. Gómez-Archila).

KEYWORDS

Endometrial cancer;
Laparoscopic
hysterectomy

Laparoscopic treatment of endometrial cancer. Institutional experience**Abstract**

Background: Endometrial cancer is the second most common gynecological neoplasm worldwide. Its incidence is six times higher in developed countries. It is the second reason for consultation at the CMN Siglo XXI Gynecologic Oncology Service.

Objective: To report cases of patients with endometrial cancer treated using laparoscopy at the CMN Siglo XXI Oncology Hospital.

Material and Methods: From 2002 to 2012, 105 endometrial cancer-diagnosed cases were collected and staged using the laparoscopic approach.

Results: Mean age was 59 years; the mean surgical time was 203 minutes; blood loss: 209 ml; hospital length of stay: a mean of 2.8 days. The mean of total resected lymph nodes using pelvic lymphadenectomy was 11, with 3 nodes for para-aortic sampling. Six cases showed conversion. Seven cases were reported as having complications.

Discussion: Stage of the disease is the most significant predictor. Many other factors are known to be related to the prognosis among patients with disease at the same stage, including age, histological type and grade, myometrium invasion, vascular space invasion, size of tumor, peritoneal cytology, hormone receptors, DNA ploidy, and type of treatment.

Conclusions: The treatment of endometrial cancer using the laparoscopic approach at the CMN Siglo XXI Oncology Hospital offers less morbidity and faster recovery. Regardless of the approach, the prognosis depends on histological features and stage of the disease of each patient.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en el ámbito mundial. Su incidencia es 6 veces mayor en los países desarrollados que en las naciones en desarrollo, aunque su mortalidad es más baja en los países menos desarrollados¹. En los Estados Unidos es el cáncer ginecológico más frecuente, con un estimado de 40,100 casos diagnosticados y 7,740 muertes en 2008^{2,3}. En México se ubica en el sexto lugar por frecuencia^{4,5}. Su incidencia es más común después de la sexta década de vida: se estima que el 75% de los casos ocurre en personas mayores de 50 años, hasta un 95% en mayores de 40 años, y es muy raro en menores de 30 años. Es una enfermedad que predomina en mujeres opulentas, obesas, posmenopáusicas y con bajos índices de paridad⁶.

La mayoría de los adenocarcinomas endometriales son de tipo endometriode (90%). Un subtipo distinto de carcinoma endometriode es el carcinoma velloglandular, que es de bajo grado y excelente pronóstico. Aproximadamente el 10% de los carcinomas endometriales corresponden a carcinomas serosos papilares de células claras, indiferenciados, mixtos, epidermoides y neuroendocrinos. Estas variantes histológicas se consideran de alto grado y de riesgo de recurrencia⁷⁻⁹. En 1989, el Comité de Oncología Ginecológica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) introdujo un sistema de estadificación quirúrgica. Dicho sistema de estadificación fue objeto de modificaciones, la última de ellas en 2009, en la cual se eliminó el estadio IC, se unificó el estadio II, se dividió el estadio clínico (EC) IIIC en IIIC1 y IIIC2 y se estableció la independencia de la citología peritoneal con respecto al estadio clínico^{6,10,11}.

Dado que los factores pronósticos más importantes en esta neoplasia son la invasión del miometrio y la afección ganglionar, se requiere de una cirugía adecuada para poder definirlos¹². En el caso del EC II (afección del estroma cervicouterino), en el abordaje quirúrgico inicial debe realizarse una histerectomía radical tipo III de Piver-Rutledge, la cual consiste en histerectomía + salpingo-ooforectomía bilateral, extirpando el tejido parametrial adicional hasta la pared pélvica con sección de la arteria uterina en su emergencia, así como preservación de la arteria vesical superior, con disección ganglionar pélvica bilateral y paraaórtica en forma sistemática^{1,13}. Se debe decidir si la paciente presenta enfermedad operable o no: si es candidata a cirugía, habrá que considerar la vía de abordaje dependiendo de las características propias de la paciente y de la institución donde se efectúa el procedimiento, así como de la experiencia y las preferencias del cirujano involucrado. La cirugía solo debe obviarse en casos muy seleccionados de pacientes con un estado funcional muy deteriorado o en caso de comorbilidades que la impidan¹⁴⁻¹⁶. No se recomienda realizar en forma rutinaria la epiplectomía en pacientes con histología endometriode, independientemente del grado histológico o de la presencia de invasión miometrial. En la toma de decisión puede ser útil la palpación previa del epiplón. La frecuencia de metástasis a este nivel es solo de entre el 3 y el 8.3%^{17,18}.

Si bien el abordaje tradicional para la estadificación y tratamiento del cáncer endometrial es la cirugía abierta, el avance del instrumental y las técnicas de la cirugía laparoscópica han permitido su introducción en el manejo de dicha patología¹⁹. La introducción de la laparoscopia como opción terapéutica para mujeres con cáncer endometrial comenzó a principios de los noventa y se generaron múltiples repor-

tes de histerectomía vaginal asistida por laparoscopia y linfadenectomía mostrando que este abordaje permitía una recuperación más acelerada en comparación con la laparotomía²⁰⁻²².

Tozzi et al. reportaron que las complicaciones posoperatorias tempranas y tardías eran más frecuentes en las pacientes sometidas a laparotomía en comparación con aquellas sometidas a laparoscopia. En el análisis univariante identificaron como factores predictivos de complicaciones posoperatorias la obesidad, afecciones médicas de comorbilidad, la edad avanzada y el abordaje quirúrgico (laparoscopia *versus* laparotomía). En el análisis multivariante, el abordaje con laparotomía fue la única variable predictiva de complicaciones posoperatorias. Finalmente, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad²³⁻²⁵. Nezhath et al. compararon la histerectomía laparoscópica total más linfadenectomía con la histerectomía abierta en 67 y 127 mujeres con cáncer endometrial en estadio I y II, respectivamente. A 2 y a 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de recurrencia fue del 93 vs. 91.7% y del 88.5 vs. 85%, respectivamente, con laparoscopia *versus* laparotomía, en tanto que la supervivencia global a 2 y a 5 años fue del 100 vs. 99.2% y del 100 vs. 97%, respectivamente²⁶. Recientemente, el Grupo Oncológico Ginecológico publicó los resultados de un estudio prospectivo (LAP2) diseñado con el objeto de demostrar la ausencia de inferioridad de la laparoscopia frente a la laparotomía en términos de recurrencia en pacientes en etapas clínicas I y IIA. Dicha investigación dio inicio en 1996, se cerró en 2005 y la mayor parte de las conversiones ocurrieron en los primeros años²⁷⁻²⁹. En México, el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI es pionero en el tratamiento laparoscópico de neoplasias malignas ginecológicas; sin embargo, son pocos los documentos publicados acerca de esta experiencia y de ahí la importancia de exponer los resultados obtenidos.

Material y métodos

El presente estudio consta de una serie de casos en los cuales el diagnóstico de cáncer de endometrio se estableció desde los hospitales o unidades oncológicas de envío, en la mayoría de ellos mediante biopsia de endometrio. El diagnóstico se corroboró solicitando una revisión de laminillas o efectuando una nueva biopsia de conformidad con los hallazgos, como parte del protocolo para todas las pacientes de nuevo ingreso en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. En un período de 10 años que abarcó de 2002 a 2012, se trató a un total de 105 pacientes que eran atendidas en el servicio de Ginecología Oncológica del CMN Siglo XXI. Todas las pacientes habían sido diagnosticadas con cáncer de endometrio confirmado histológicamente y con enfermedad limitada al útero por clínica e imagen. Por medio del abordaje laparoscópico, se efectuaron los siguientes procedimientos: lavado peritoneal, linfadenectomía pélvica bilateral, muestreo ganglionar paraaórtico, histerectomía total (PIVER I) y salpingooforectomía bilateral; solo en algunas se realizó una epiplectomía infracólica. Las piezas quirúrgicas fueron examinadas por patólogos del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. Para el análisis estadístico, se utilizaron únicamente porcentajes y pruebas descriptivas

con medias y medianas. En todas las pacientes con enfermedades crónico-degenerativas o con alguna otra patología de importancia y en aquellas mayores de 50 años se solicitó una valoración preoperatoria por medicina interna para la corrección de la patología asociada y asignación del riesgo quirúrgico.

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron efectuados por cirujanos oncólogos adscritos al servicio de Ginecología Oncológica. El equipo utilizado incluyó una lente de 30° de 3 chips, 2 monitores planos de vídeo, movilizador uterino Clermont Ferrand y un insuflador de alto flujo con dióxido de carbono. La laparoscopia se inició con la paciente en posición de litotomía para posteriormente agregar Trendelenburg. Mediante la introducción de CO₂, se logró un neumoperitoneo hasta de 14 mm de Hg en promedio, utilizando una aguja de Veress o trocar umbilical de 10 mm y posteriormente, mediante visión directa, los demás trócares. A continuación se realizó el lavado peritoneal con 150 cc de solución fisiológica en abdomen y pelvis. Posteriormente, se procedió al muestreo paraaórtico y, subsecuentemente, a la linfadenectomía pélvica bilateral, seguida por la salpingooforectomía bilateral (el tejido se extrajo con ayuda de una endobolsa). Después, se procedió a la histerectomía total PIVER I. Todos estos procedimientos se llevaron a cabo con el auxilio de energía monopolar, bipolar y plasmacineética. La pieza quirúrgica se extrajo por la vía vaginal y se cerró la cúpula con sutura Vicryl del #1 en la mayoría de los casos, con puntos separados. Finalmente, una vez retirado todo el equipo, se colocaron puntos de afrontamiento en la aponeurosis con Vicryl del #1 y en la piel con dermalón del 2/0 o 3/0. Para cuantificar el sangrado, el servicio de Anestesiología restó la cantidad irrigada durante la cirugía a lo recolectado en el dispositivo de aspiración; para determinar el tiempo quirúrgico, se inició la contabilización desde la primera incisión hasta el último cierre en piel. A todas las pacientes se les dejó una sonda de Foley por 24 h, salvo en caso de alguna complicación. El día posterior a la cirugía se indicó dieta y deambulacion y se egresó a la mayoría de las pacientes. En el seguimiento se revisó a la mayoría de las pacientes mediante consulta externa a una semana de la cirugía para retiro de puntos y a 3 semanas de la intervención con el reporte histopatológico para completar la estadificación y determinar la necesidad de adyuvancia o iniciar el período de vigilancia por el servicio de Ginecología Oncológica y algún otro servicio involucrado. En el caso de las pacientes que permanecieron bajo vigilancia, el control por consulta externa se llevó a cabo cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año, solicitando además marcador tumoral (CA 125) y, en caso necesario, citología vaginal o algún estudio de imagen (radiografía de tórax o ultrasonido abdominopélvico). Solo se llevó a cabo en los casos en que existió la sospecha de recurrencia y ameritaban algún estudio diferente a los anteriores o fue posible la toma de biopsia. Debido a que en esta serie de casos los primeros reportes datan del año 2002, algunas pacientes ya fueron egresadas y contrarreferidas al cumplir 5 años de seguimiento sin evidencia clínica, radiológica ni bioquímica de la enfermedad, como parte de la política del servicio de Ginecología Oncológica del CMN Siglo XXI. En el resto de las pacientes, por el año en que se realizaron las últimas cirugías de esta serie, el seguimiento mínimo documentado a la fecha es de 18 meses según la última

revisión de los expedientes clínicos, con citas subsecuentes dependiendo de la evolución.

Resultados

El promedio de edad en la serie de los 105 casos fue de 59.6 años, con un rango que comprende entre los 40 y los 78 años. En cuanto a enfermedades concomitantes, se encontró que 81 pacientes (77.14%) presentaban alguna, de las cuales la más frecuente fue hipertensión arterial en 26 pacientes (24.76%), seguida por esta misma enfermedad pero asociada a diabetes mellitus en 20 pacientes (19.04%); en tercer lugar se ubicó la diabetes mellitus aislada con 17 pacientes (16.19%) y, finalmente, se encontró hipotiroidismo en 15 pacientes (14.28%). En la tabla 1 se aprecian con detalle todas las comorbilidades encontradas. En total, únicamente 6 pacientes (5.71%) presentaron conversión, como se ilustra en la tabla 2. Los 2 primeros casos se debieron a la amputación del cuello uterino durante la disección, lo cual impidió la manipulación del cuerpo uterino para su extracción. Un tercer caso presentaba un útero de 15 cm, lo cual impidió la extracción por la vía vaginal. En el cuarto y el quinto caso, la conversión obedeció a la presencia de lesión vesical y ureteral, de manera respectiva. Finalmente, el sexto caso se debió a un sangrado en el sitio de inserción de un puerto que se documentó 6 h tras la conclusión de la cirugía inicial.

En 7 casos (6.66%) se documentaron complicaciones (tabla 3). Una paciente presentó una lesión ureteral dere-

Tabla 1 Enfermedades concomitantes

Patología	Número de pacientes	Porcentaje
Hipertensión arterial	26	24.76
Hipertensión arterial y diabetes mellitus	20	19.04
Diabetes mellitus	17	16.19
Hipotiroidismo	15	14.28
Cáncer de mama	1	0.95
Cáncer de tiroides	1	0.95
Síndrome de Lynch	1	0.95
Total	81	77.14

Tabla 2 Conversiones posquirúrgicas

Observaciones	Número de pacientes
Amputación de cuello uterino	2
Útero de 15 cm	1
Lesión vesical	1
Sangrado en sitio de puerto	1
Lesión ureteral	1
Total	6 (5.71%)

Tabla 3 Complicaciones

Descripción	Tratamiento	Número de pacientes
Lesión ureteral	Reimplante	1
Lesión vesical	Cierre primario	2
Lesión intestinal	Cierre primario	2
Lesión vascular	Cierre primario	2
Total		7 (6.6%)

cha que se documentó 72 h tras la cirugía con una prueba de fenazopiridina en drenaje cerrado; posteriormente, se sometió a reimplante ureteral. Se registraron 2 pacientes con lesiones vesicales tratadas con cierre primario, 2 pacientes más con lesión mínima en la serosa del colon y 2 pacientes con lesión en la arteria ilíaca derecha y vena ilíaca izquierda, respectivamente, las cuales se repararon sin contratiempos.

Se reportaron otras variables quirúrgicas (tabla 4), como el volumen del sangrado, del cual se encontró que la media fue de 209 ml con un rango de 20 a 600 ml. Por lo que respecta al tiempo quirúrgico, el promedio fue de 203 minutos con un rango de 130 a 280 minutos. El número de días de hospitalización que se reportó fue de una media de 2.8 con un mínimo de 2 y un máximo de 6 días. En el rubro de ganglios pélvicos resecaados, la mediana fue de 11, con un mínimo de 4 y un máximo de 30. La mediana del muestreo paraaórtico fue de 3 ganglios, con un mínimo de 1 y un máximo de 6 ganglios. En cuanto a la citología peritoneal positiva, solo se reportó en 6 pacientes (8.33%). Conforme a la estadificación de FIGO de 2009, se encontró a 85 (80.95%) pacientes en etapa I, de las cuales 56 se clasificaron como IA y 29 como IB. Únicamente 7 pacientes (6.66%) se clasificaron como etapa II, de modo que, tomadas en su conjunto, suman un total de 92 pacientes (87.61%) en etapa temprana. Cuatro pacientes (3.8%) fueron clasificadas en etapa IIIA, 4 (3.8%) en etapa IIIB, 2 (1.9%) en etapa IIIC1, 2 (1.9%) en etapa IIIC2 y 1 paciente (0.95%) en etapa IVA por actividad tumoral en la mucosa vesical. Por lo que respecta al tipo histológico, 88 pacientes (83.8%) correspondieron a la variedad endometroide, como se observa en la tabla 5. Se registraron 4 reportes (3.8%) de células claras, 6 (5.71%) de histología serosa papilar, 5 carcinosarcomas (4.76%) y 2 reportes de tumor mixto mulleriano (1.9%).

Como se muestra en la tabla 6, en el seguimiento en la consulta externa se encontraron 10 pacientes con recurren-

Tabla 4 Datos quirúrgicos

Descripción	Medición
Promedio de sangrado	209 mililitros
Promedio de tiempo quirúrgico	203 minutos
Promedio en días de hospitalización	2.8 días
Mediana de ganglios pélvicos resecaados	11 ganglios
Mediana de ganglios paraaórticos resecaados	3 ganglios
Pacientes con citología peritoneal positiva	6 pacientes

Tabla 5 Estadificación (FIGO 2009) e histología

Etapa	Número de pacientes	Porcentaje
IA	56	53.33
IB	29	27.61
II	7	6.66
IIIA	4	3.80
IIIB	4	3.80
IIIC1	2	1.90
IIIC2	2	1.90
IVB	1	0.95
Total	105	100
Histología		
Endometroide	88	83.80
Seroso papilar	6	5.71
Células claras	4	3.80
Carcinosarcoma	5	4.76
Tumor mixto mulleriano	2	1.90
Total	105	100

cia y 2 con persistencia de la enfermedad. Dentro de las recurrencias, 3 presentaban enfermedad avanzada desde el principio (etapas III y IV e histología desfavorable) y 7 correspondían a etapa I, de las cuales 5 presentaban etapa IB sin factores de mal pronóstico y 2 (IA, IB), histologías desfavorables. Cabe mencionar que los casos en que se determinó recurrencia o persistencia correspondieron a pacientes observadas únicamente entre los años 2007 a 2012 y dieron cuenta de un total de 72 de los 105 casos. Se desconoce el

estado actual del resto de las pacientes debido a que fueron egresadas al cumplir su período de seguimiento.

Con base en lo anterior, las recurrencias documentadas con etapas incipientes inicialmente (7 casos) corresponderían al 11.4% de un total de 72 pacientes. Las 2 pacientes con persistencia de la enfermedad presentaron histologías de carcinosarcoma en etapas I y III, respectivamente; en ambos casos se documentó la defunción en menos de 8 meses. Las 3 pacientes con recurrencia que inicialmente se encontraban en etapa avanzada fallecieron con un período libre de enfermedad de entre 8 y 14 meses. Dentro de las recurrencias en etapa temprana, solo una paciente falleció con un período libre de enfermedad de 12 meses.

Como se comentó anteriormente, por la fecha de la cirugía, muchas de las pacientes siguen en vigilancia y algunas han sido egresadas para control en su hospital o módulo oncológico local.

Discusión

Como se mencionó previamente, varios estudios han reportado resultados favorables a la cirugía laparoscópica con respecto a la herida quirúrgica y la estadificación del cáncer de endometrio, y no se han encontrado diferencias en cuanto a la evolución de la enfermedad, puesto que los factores pronósticos conocidos no guardan ninguna relación con la vía de abordaje en la mayoría de los casos^{30,31}. Si bien la etapa de la enfermedad es la variable predictiva más significativa, se sabe que varios factores se relacionan con el pronóstico en las pacientes con enfermedad en la misma etapa. Dichas variables incluyen la edad, el tipo histológico, el grado histológico, invasión miometrial, invasión del espacio vascular, el tamaño del tumor, citología peritoneal, el estado de los receptores hormonales, ploidía del ADN y el tipo de tratamiento. Lo anterior se refleja fielmente al

Tabla 6 Recurrencias*

Sitio (L: local, D: a distancia)	PLE** (meses)	Histología y etapa inicial	Número de pacientes	Porcentaje	Defunción
L	14	Seroso papilar, ECIII	1	1.38	Sí
L	27	Endometroide, IB	1	1.38	No
L	23	Endometroide, IB	1	1.38	No
L y D	44	Seroso papilar, IB	1	1.38	No
D	13	Tumor mixto EC III	1	1.38	Sí
D	8	Endometroide, EC IV	1	1.38	Sí
D	12	Endometroide, IB	1	1.38	Sí
D	3***	Carcinosarcoma, EC III	1	1.38	Sí
L y D	10	Células claras, EC IA	1	1.38	No
D	4***	Carcinosarcoma, EC IB	1	1.38	Sí
D	20	Endometroide, EC IB (S. de Lynch)	1	1.38	No
D	41	Endometroide, IB	1	1.38	No
			Total 12	16.66	Total 6

*Pacientes en seguimiento de 2007 a 2012.

**PLE: período libre de enfermedad.

*** Persistencia de la enfermedad (PLE de menos de 6 meses).

analizar a la mayoría de las pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad en esta serie de casos. La presencia de factores de mal pronóstico en muchas de ellas, principalmente la etapa y la histología, determinó la evolución en cada caso e incluso llegó a condicionar el fallecimiento. En el caso de las pacientes en quienes se encontró persistencia de la enfermedad, la evolución de la patología con sus factores pronósticos asociados también determinó el desenlace fatal o muerte.

Por otra parte, llama la atención el hecho de que casi la mitad de las pacientes que presentaron recurrencia correspondían a etapa I con histología favorable (endometroide), todas clasificadas específicamente como EC IB en la nueva clasificación de FIGO; pero si se emplearan los criterios de la clasificación anterior, habrían correspondido a una etapa IC, lo cual muy probablemente les habría conferido un factor de riesgo adicional y seguramente habría implicado un manejo adyuvante inherente, lo cual en etapas inferiores no se contempla. De ahí que habría que reconsiderar qué tan útil o relativa puede estar resultando esta nueva clasificación del cáncer de endometrio, específicamente por las modificaciones efectuadas a la etapa I. Por lo que respecta a la realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, esto ha sido tema de discusión, como también lo ha sido el número de ganglios que deben extirparse, mismo que ha variado en número de 10 a 18 o de 14 a 20³²⁻³⁴. La realización de la linfadenectomía conlleva tiempos quirúrgicos y de hospitalización más prolongados en algunas ocasiones, aunque no existe un incremento en la cantidad y la severidad de las complicaciones. Es recomendada por diferentes guías de diagnóstico y tratamiento del cáncer endometrial, entre ellas las de Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, en inglés *International Federation of Gynecology and Obstetrics*), la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO, en inglés *Society of Gynecologic Oncology*), la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, en inglés *National Comprehensive Cancer Network*) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, en inglés *American College of Obstetricians and Gynecologists*), excepto en pacientes con histología endometrioide, grado 1 y 2, invasión miometrial inferior al 50% y ausencia de evidencia de enfermedad extrauterina^{1,35-38}. Kohler et al. describieron su experiencia con 650 pacientes sometidas a linfadenectomía laparoscópica transperitoneal para el tratamiento de neoplasias malignas ginecológicas. Incluso estos cirujanos con grandes volúmenes quirúrgicos y experiencia reportaron que el número de ganglios obtenidos disminuye a medida que el índice de masa corporal aumenta³⁹⁻⁴². Lo anterior cobra mayor importancia si se considera el hecho de que una proporción considerable de las pacientes con cáncer de endometrio presenta obesidad de grados diversos. Dowdy et al. efectuaron procedimientos de linfadenectomía extraperitoneal en pacientes con cáncer endometrial y reportaron que les fue posible extraer incluso más ganglios por laparoscopia que por laparotomía en mujeres con índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (21.6 vs. 17.8)^{34,43}. Ante estas discrepancias, y al contar con estudios que apoyan con evidencia y resultados confiables evitar la linfadenectomía en etapas tempranas, la obtención de un menor número de ganglios por la vía laparoscópica, en especial en la linfadenectomía paraaórtica por las dificultades técnicas que representa, parece carecer de trascendencia y bastaría con efectuar exclusivamente un

muestreo ganglionar. Las nuevas técnicas quirúrgicas emergentes, como es el caso de la cirugía robótica, en la cual la laparoscopia sigue siendo la piedra angular, al ser comparadas con la cirugía abierta o con la cirugía laparoscópica convencional, muestran resultados similares en cuanto a la evolución natural de la enfermedad, pero con las ventajas de un riesgo más bajo de infecciones, precisión de movimientos al eliminar el temblor propio del cirujano y accesibilidad virtual en diferentes áreas geográficas para pacientes y cirujanos, agregando un factor o recurso más con que contar en los centros oncológicos^{44,45}. En países del primer mundo esto ya es una realidad y, si bien en nuestro medio aún está en sus inicios el equipamiento y capacitación de los cirujanos, seguramente pasarán a formar parte de los recursos de los principales centros de atención médica para padecimientos oncológicos y no oncológicos en un futuro no muy lejano.

Conclusiones

La serie presentada de pacientes con cáncer de endometrio atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI confirma los hallazgos de estudios previos, demostrando que el abordaje laparoscópico puede ser considerado efectivo y seguro. Dicha técnica ofrece índices más bajos de morbilidad y una recuperación más acelerada en comparación con el abordaje abierto, aunque también presenta las complicaciones inherentes a este tipo de procedimientos. Dejando a un lado el tiempo quirúrgico, el sangrado transoperatorio y las complicaciones posoperatorias son menores. En cuanto a la linfadenectomía pélvica, la cosecha de ganglios puede llegar a ser incluso mucho mayor; sin embargo, en comparación con el muestreo paraaórtico o la linfadenectomía paraaórtica, el hecho de que represente mayores dificultades técnicas se ve reflejado en un menor número de ganglios resecados, aunque todo esto también estará relacionado con las habilidades del cirujano y la correspondiente curva de aprendizaje. En consecuencia, se estaría dejando a las características histológicas y la etapa de la enfermedad de cada paciente, que son a lo que en realidad obedece la evolución en sí, como factores predictivos independientes de la vía de abordaje. Los resultados del tratamiento y la estadificación laparoscópica mejoran con la experiencia y se ha encontrado que tras una curva de aprendizaje de 9 pacientes se observa una mejora importante, especialmente en cuanto al tiempo quirúrgico. Finalmente, con el advenimiento de la cirugía robótica, el uso de la laparoscopia debe incrementarse progresivamente en todos los centros oncológicos, al grado que se le considere como primera opción de tratamiento quirúrgico al menos en el cáncer ginecológico, específicamente en cuello uterino y endometrio.

Referencias

1. Ruvalcava-Limón E, Cantú-de-León D, León-Rodríguez E, et al. Primer consenso mexicano de cáncer de endometrio grupo de investigación en cáncer de ovario y tumores ginecológicos de México "GICOM". Revista de Investigación Clínica. 2010;62: 585-605.
2. Cho JE, Liu C, Gossner G, et al. Laparoscopy and gynecologic oncology. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2009;52:313-26.

3. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:33.
4. Herrera GA, Granados GM, González BM. *Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos*. 3.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006, p. 515-24.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lyon: Globocan 2005. Cancer incidence mortality and prevalence worldwide. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2005.php>
6. Berek JS, Hacker NF. *Ginecología oncológica práctica*. 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2005, p. 397-442.
7. World Health Organization Classification of tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2003. Pathology and genetics of Tumors of the Breast and female genital Organs. Disponible en www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/
8. Kinkel K, Kji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999;212:711-8.
9. Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1983;15:10-7.
10. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 1985;66:413-6.
11. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer*. 1987;60:2035-41.
12. Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, et al. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World Journal Surgical Oncology*. 2004;2:24-8.
13. Imai M, Jobo T, Kuramoto H, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecologic Oncology*. 2006;103:277-80.
14. NCCN. Washington 2011: Clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. Versión 2. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
15. Furger AS, Thune I. Metabolic abnormalities (Hypertension, Hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in Norwegian cohort. *International Journal of Cancer*. 2003;104:669-76.
16. Smith RA, Von Eschenbach AC, Wender R. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2001;51:38-75.
17. Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008;18:165-7.
18. Nieto JJ, Gornall R, Toms E, et al. Influence of omental biopsy on adjuvant treatment field in clinical stage I endometrial carcinoma. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology Cancer*. 2002;109:576-8.
19. Magrina JF. Laparoscopy in endometrial cancer. *CME Journal of Gynecologic Oncology*. 2001;129:31.
20. Frumovitz M, Escobar P, Ramirez P. Minimally invasive surgical approaches for patients with endometrial cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;54:226-34.
21. Spirtos NM, Schlaerth JB, Gross GM. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;174:1795-9.
22. Childers JM, Hatch KD, Tran AN. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstetrics and Gynecology*. 1993;82:741-7.
23. Malur S, Possover M, Michels W. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer, a prospective randomized trial. *Gynecologic Oncology*. 2001;80:239-44.
24. Tozzi R, Malur S, Koehler C. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecologic Oncology*. 2005;97:4-9.
25. Tozzi R, Malur S, Koehler C. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2005;12:130-6.
26. Nezhat F, Yadav J, Rahaman J. Analysis of survival after laparoscopic management of endometrial cancer. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2008;15:181-7.
27. Tozzi R, Malur S, Koehler Ch, et al. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecologic Oncology*. 2005;97:4-9.
28. Zullo F, Palomba S, Falbo A. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: Long-term data of randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200:2961-9.
29. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: A Gynecology Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:5337-42.
30. Mafuzz-Aziz A, Cortés-Martínez G, Delgado-Ramírez R, et al. Histerectomía laparoscópica en el tratamiento quirúrgico de enfermedades ginecológicas malignas y premalignas. *Cirugía y Cirujanos*. 2005;73:107-12.
31. Palomba S, Falbo A, Mocciano R. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecologic Oncology*. 2009;112:415-21.
32. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182:1506-19.
33. Kholer C, Klemm P, Schau A. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal Lymphadenectomies. *Gynecologic Oncology*. 2004;95:52-61.
34. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy - a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008;111:418-24.
35. Lu Q, Liu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a prospective randomized study with 11-year experience. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013 September; 6: 120-4.
36. He H, Zeng D, Ou H, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2013;20:413-3.
37. Perrone AM, Di Marcoberardino B, Rossi M, et al. Laparoscopic versus laparotomic approach to endometrial cancer. *European Journal of Gynaecology Oncology*. 2012;3:376-81.
38. Seror J, Bats AS, Huchon C, et al. Laparoscopy vs Robotics in Surgical Management of Endometrial Cancer: Comparison of Intraoperative and Postoperative Complications. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2013;29:423-8.
39. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database System Review* 2012 September; 12(9):1002-12. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/2012TableofContents.html>
40. Fagotti A, Gagliardi ML, Fanfani F, et al. Perioperative outcomes of total laparoendoscopic single-site hysterectomy versus total robotic hysterectomy in endometrial cancer patients: a multi-centre study. *Catholic University of the Sacred Heart, Rome*, 2012. 3:44-50.
41. Malinowski A, Majchrzak D, Pogoda K, et al. Evaluation of total hysterectomy with lymphadenectomy in surgical treatment of endometrial cancers. *Ginekologia Polska*. 2013;84:197-205.

42. Litta P, Fabris AM, Breda E, et al. Laparoscopic surgical of endometrial cancer: Does obesity influence feasibility and periooperative outcome? *European Journal of Gynaecology Oncology*. 2013;34:231-3.
43. Terai Y, Tanaka T, Sasaki H, et al. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2013;11:1111-14.
44. Krikll LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. *Cancer Journal*. 2013;19:167-76.
45. Siesto G, Ornaghi S, Leda N, et al. Robotic surgical staging for endometrial and cervical cancers in medically ill patients. *Gynecologic Oncology*. 2013;129:593-7.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alteraciones de la imagen corporal en pacientes con cáncer de nariz sometidos a rinectomía

Diana Chavelas Hernández^a, Beatriz Olmeda García^a, Salvador Alvarado Aguilar^a, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^b, Vicente González-Cardín^c y Luis F. Oñate-Ocaña^{d,*}

^a Servicio de Psico-oncología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

^b Subdivisión de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

^c Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

^d Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de cabeza y cuello;
Neoplasias de la nariz;
Neoplasias de la cara;
Imagen corporal

Resumen Los pacientes con cáncer suelen enfrentar cambios diversos en la apariencia física a consecuencia de la enfermedad o los tratamientos a que deben someterse. Algunos de estos cambios pueden ocultarse bajo la vestimenta (colostomía o mastectomía) o incluso permanecen ocultos en el cuerpo (histerectomía o colectomía). Sin embargo, existen alteraciones plenamente visibles como la pérdida de la nariz, cicatrices faciales, alopecia, palidez, alteraciones cutáneas y cambios de peso que no pueden ocultarse y que se manifiestan claramente ante los demás.

Las neoplasias localizadas en cabeza y cuello representan un grupo heterogéneo de enfermedades. Al padecerlas, los enfermos deben enfrentar períodos prolongados y complejos de rehabilitación física y adaptación psicosocial debido a la naturaleza de la propia enfermedad y a las consecuencias del tratamiento oncológico. Específicamente, en los pacientes con neoplasias localizadas en la nariz, la realidad es más dramática y puede incluso llegar a ser caótica. Debido a que el tratamiento inicial es predominantemente quirúrgico con la intención de efectuar una resección radical del tumor, se afecta profundamente la imagen corporal. La resección de la nariz produce desfiguración facial, grave o leve, y dado que frecuentemente se asocia a resección de senos paranasales, maxilectomía o resección de senos etmoidales, exacerba los sentimientos de ansiedad, temor y aflicción tanto del paciente como de su familia.

El objetivo del presente artículo consiste en analizar el impacto emocional producido por el tratamiento quirúrgico del paciente con cáncer localizado en la nariz, incluidas las alteraciones de la imagen corporal y sus repercusiones en el autoconcepto y la autoestima, así como las alternativas de tratamiento psicológico que facilitan la adaptación a una nueva imagen corporal.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología, San Fernando 22, 14080 México, D.F., México. Teléfono: (+52) (55) 5485 2955; Fax: (+52) (55) 5666 5569. Correo electrónico: lfonate@gmail.com (L.F. Oñate-Ocaña).

KEYWORDS

Head and neck cancer;
Nose neoplasms;
Face neoplasms;
Body image

Impact of rhinectomy on the body image in nose cancer patients

Abstract Cancer patients often face a number of changes in their physical appearance as a result of the disease or the treatments they must undergo. Some of these changes can be concealed under the clothes (colostomy or mastectomy) or even remain hidden within the body (hysterectomy or colectomy). However, there are clearly visible changes, such as the loss of the nose, facial scarring, alopecia, pallor, skin changes and weight changes, which cannot be concealed and are clearly evident to others.

Neoplasms located at the head and neck represent a heterogeneous group of diseases, with patients being subject to prolonged and complex physical and psychosocial adjustment periods due to the nature of the disease itself, and the consequences of cancer treatment. Specifically, in patients with tumors located in the nose, the reality is more dramatic and can even be chaotic. Since the initial treatment is predominantly surgical in an attempt to radically resect the tumor, it profoundly affects the body image. Resection of the nose causes mild to severe facial disfigurement, and it is often associated with paranasal sinus resection, maxillectomy or ethmoid sinus resection, which exacerbate the feelings of anxiety, fear and distress both the patients and their families.

The purpose of this paper is to analyze the emotional impact caused by the surgical treatment of patients with localized cancer of the nose, including body image disturbances and their impact on self-concept and self-esteem, as well as the psychological treatment options that facilitate adaptation to a new body image.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

En el mundo se diagnostican aproximadamente 650,000 personas con cáncer de cabeza y cuello (CyC) cada año¹. Tan solo en los Estados Unidos se diagnosticaron 39,000 casos nuevos en el año 2005 y se reportaron 13,000 muertes atribuibles a esta enfermedad¹.

Las neoplasias de CyC varían ampliamente en cuanto a su localización, presentación clínica e histopatología. Aproximadamente el 90% de las neoplasias de CyC corresponden a carcinoma epidermoide del tracto aerodigestivo superior asociado a tabaquismo, etilismo o infección por el virus del papiloma humano.² Este tipo de neoplasias produce síntomas y signos inespecíficos, de tal suerte que cualquier lesión persistente de la cavidad oral, cualquier masa en el cuello, o síntomas persistentes de oídos, nariz y garganta deben ser evaluados considerando el diagnóstico de cáncer².

El pronóstico de estas neoplasias depende de las características específicas del tumor y de la respuesta que se presente con el tratamiento. Los avances recientes en la investigación en materia de tratamiento, como los nuevos agentes de quimio-radioterapia y el uso de inhibidores del Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) en conjunto con radioterapia han mejorado el pronóstico de estos pacientes³.

La nariz es la ubicación más frecuente de las neoplasias malignas de la cara (25%), probablemente por la exposición acumulativa a la luz solar, y el carcinoma basocelular es el tipo histopatológico predominante⁴.

Sin embargo, en la nariz tienen asiento una variedad de neoplasias que corresponden a las 3 capas estructurales: la piel, la capa osteocartilaginosa y la mucosa (fig. 1).

Las neoplasias de la capa cutánea corresponden a neoplasias de la piel del área de la cabeza y el cuello (carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, melanoma, dermatofibrosarcoma protuberans, carcinoma de células de Merkel y neoplasias de anexos); las de la capa osteocartilaginosa corresponden al condrosarcoma y al osteosarcoma; y las de la mucosa corresponden a las neoplasias de la mucosa de las vías aerodigestivas superiores (predominantemente carcinoma epidermoide). Además, otras neoplasias del área, como las neoplasias localizadas en el seno etmoidal y los senos maxilares, pueden extenderse hacia o desde la nariz. En el caso específico de las fosas nasales y los senos paranasales se desarrolla una variedad de neoplasias poco frecuentes que presentan una variabilidad sumamente importante en

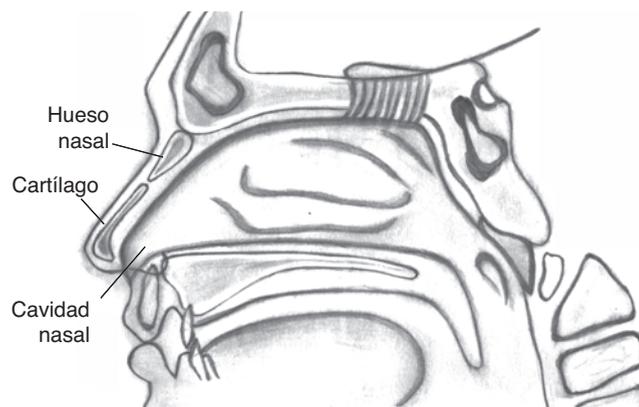


Figura 1 Anatomía de las capas de la nariz.

cuanto a su potencial maligno, invasividad y capacidad para producir metástasis a distancia. Frecuentemente, debido a las manifestaciones tardías e inespecíficas de estos tumores, el diagnóstico se establece en etapas avanzadas.

Rinectomía

La rinectomía es una opción quirúrgica que se utiliza como tratamiento predominantemente de rescate en pacientes con carcinoma epidermoide o con carcinoma de células basales de la piel o de la mucosa nasal previamente tratados con radioterapia con intenciones curativas o incluso con resecciones locales de la neoplasia con la intención de conservar la integridad de la cara, pero que desafortunadamente han presentado persistencia, progresión o recurrencia de la enfermedad⁵.

El tratamiento de las neoplasias malignas de la nariz requiere de un tratamiento quirúrgico sofisticado y de un equipo inter-, multi- y transdisciplinario que considere todos los desenlaces pertinentes para cada caso en particular. Esto incluye a un cirujano con experiencia en resecciones extensas del área de CyC, un oncólogo médico versado en tratamientos de poliquimioterapia y tratamientos dirigidos a blancos moleculares específicos, un radio-oncólogo, un cirujano reconstructor, un fisioterapeuta, un nutriólogo, un fonoiatra, un algólogo y un psico-oncólogo que evalúen y atiendan otros desenlaces pertinentes producidos por la enfermedad misma y por el tratamiento antineoplásico, como el compromiso en la calidad de vida del paciente, alteraciones en la función respiratoria de la nariz, trastornos de la imagen corporal, riesgo suicida y estados de ansiedad y depresión.

A menudo el tratamiento quirúrgico de las neoplasias localizadas en la nariz requiere de procedimientos combinados como rinectomía total o parcial, palatometomía o maxilectomía. Es fundamental tener presente que estos procedimientos pueden dejar defectos significativos que comprometen la integridad anatómica y funcional de la cara y que frecuentemente requieren de procedimientos reconstructivos extensos o del uso de prótesis faciales o nasales y, posteriormente, sesiones de fisioterapia, intervenciones psico-oncológicas, procedimientos algológicos o apoyo nutricional para permitir la rehabilitación del paciente y su supervivencia con un nivel aceptable de calidad de vida (fig. 2).

La nariz desempeña funciones fisiológicas fundamentales para la vida y, por tal motivo, es extremadamente importante que el cirujano reconstructor diseñe un procedimiento que reconstruya los defectos faciales preservando la integridad funcional del complejo facial, incluida la funcionalidad y la expresión, así como la simetría facial y, finalmente, la estética⁶.

La resección quirúrgica de la nariz elimina parte de la carta de identidad de una persona y produce una vertiginosa caída en la autoestima, así como una seria alteración de la percepción de la imagen corporal. Por lo tanto, tiene graves repercusiones en la calidad de vida del paciente. Por tal motivo, la colocación de una prótesis representa, en primer lugar, reponer una porción anatómica muy visible y palpable en el paciente y, en segundo lugar, ofrecerle la posibilidad de reintegrarse a una vida social activa y mejorar su calidad de vida.



Figura 2 Paciente con rinectomía, mostrando el gran defecto facial producido por la cirugía resectiva.

La rehabilitación con prótesis nasal en pacientes con cáncer de la nariz es una opción aún poco estudiada; existe una escasez de información al respecto en la literatura. Sin embargo, algunas series de casos aislados reportan niveles importantes de satisfacción con estos tratamientos y una profunda mejoría en la calidad de vida de los pacientes (fig. 3)^{7,8}.

Impacto psicológico e imagen corporal

Además de estas consideraciones, dichos procedimientos quirúrgicos imponen al paciente un proceso de ansiedad perioperatoria y de inclusión social. La ansiedad perioperatoria es común en los procedimientos quirúrgicos, particularmente en oncología, y se caracteriza por miedos acerca del procedimiento, por la amplitud prevista del déficit postoperatorio, especialmente en procedimientos que tienen como resultado la pérdida de funciones esenciales y el desfiguramiento facial⁹.

Cuando hablamos de inclusión social, nos referimos a impulsar al paciente que se ve desfavorecido por una situación de exclusión social derivada de la alteración en su imagen corporal, a integrarse de nueva cuenta en el entorno social, apoyándole en la reinserción laboral, escolar, familiar, de pareja y sexual¹⁰.

En 1962, Bruch propuso los rasgos psicopatológicos de los pacientes con anorexia nerviosa, subrayando por primera vez la importancia de las alteraciones de la imagen corporal

asociadas a dicho trastorno. A partir de ese momento se cobró conciencia en el mundo científico de la necesidad de definir el concepto de imagen corporal, sus alteraciones y las técnicas más adecuadas para su evaluación¹¹.

Además del estudio de pacientes con anorexia nerviosa, el concepto de imagen corporal se desarrolló sensiblemente a consecuencia del estudio de pacientes con “miembro fantasma”, definido este como la sensación de que una parte del cuerpo que ha sido extirpada aún existe a pesar de que la percepción visual del sujeto indica lo contrario¹².

Desde entonces se han publicado varias definiciones de imagen corporal y no existe un consenso general entre la comunidad científica. Probablemente, la definición mejor aceptada es la de Raich, quien plantea la imagen corporal como un constructo complejo que incluye tanto la percepción de todo el cuerpo y cada una de sus partes, como la percepción del movimiento y sus límites, así como la experiencia subjetiva de actitudes, pensamientos, sentimientos y valoraciones que se “hacen” y se “sienten” y el modo en que el individuo se comporta de conformidad con las cogniciones y los sentimientos que experimenta¹³.

Por su parte, Rosen señaló en 1995 que la imagen corporal es el modo en que uno se percibe, se imagina, se siente y actúa con respecto a su propio cuerpo¹⁴, sin dejar de lado la participación de Guimon, que en 1999 indicó que la imagen corporal es la vivencia que cada persona tiene de su propio cuerpo¹⁵.

Evaluación de la imagen corporal

La medición de las alteraciones de la imagen corporal es un campo de investigación particularmente variado y diverso. En la literatura se identifican aproximadamente 100 instrumentos para la evaluación de las alteraciones de la imagen corporal y todos ellos han sido diseñados y validados para la población femenina. No obstante, es fundamental señalar que ambos géneros tienen sus propias necesidades y manifestaciones en relación con las alteraciones de la imagen corporal¹⁶. Por ejemplo, las mujeres se muestran insatisfechas con su peso y su deseo de cambio consiste en perder peso, en tanto que, en los hombres, la insatisfacción radica en el deseo de verse delgados, pero con mayor volumen de masa muscular¹⁵.

En la literatura mundial no se cuenta con un instrumento que evalúe las alteraciones en las percepciones, emociones y conductas vinculadas a la imagen corporal en el paciente con cáncer, y tampoco existe ningún instrumento que evalúe esto en pacientes con cáncer de CyC.

En la literatura existen amplias descripciones de instrumentos para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer de CyC, como el Cuestionario de Calidad de Vida-CyC 35 (QLQ-H&N35, *Quality of Life Questionnaire - H&N35*) desarrollado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*¹⁷ y el instrumento Evaluación Funcional de la Terapia Oncológica-CyC (FACT-HN, *Functional Assessment of Cancer Therapy-HN*) desarrollado por la organización Evaluación Funcional del Tratamiento de las Enfermedades Crónicas (FACIT, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)¹⁸. Ambos instrumentos evalúan la calidad de vida de manera global y en forma específica de los problemas que reportan los pacientes con cáncer de CyC.



Figura 3 Misma paciente de la figura 2 con rinectomía que muestra la apariencia facial mediante el uso de una prótesis de nariz adecuada.

Sin embargo, el instrumento QLQ-H&N35 no incluye reactivos para medir la percepción de la imagen corporal. Lo más cercano son 2 escalas, una para medir “dificultades sociales para comer” que se construye con 4 reactivos, y otra para medir “dificultades para el contacto social” que se construye con 5 reactivos. El cuestionario general QLQ-C30 para cáncer, el cual debe utilizarse en conjunto con el cuestionario QLQ-H&N35, tampoco contiene reactivos que evalúen la imagen corporal¹⁷.

El instrumento FACT-H&N solo tiene un reactivo que evalúa específicamente la imagen corporal en pacientes con cáncer de CyC¹⁷, pero el instrumento genérico para uso en pacientes con cáncer no cuenta con ninguno¹⁸.

El popular instrumento PROMIS, aun cuando es un instrumento general para la valoración de la calidad de vida, tampoco evalúa la imagen corporal¹⁹.

Tras una resección quirúrgica por cáncer de nariz, el paciente con presencia de un defecto facial, sea este menor o mayor, puede verse enfrentado a un desafío tan difícil como la propia enfermedad, principalmente debido a la disminución de la autoestima provocada por la nueva imagen facial y, lamentablemente, la información al respecto es sumamente escasa¹³.

Una autoestima sana es fundamental para una adaptación a los cambios con un mayor soporte emocional en las circunstancias de la vida. Numerosos estudios muestran cómo la insatisfacción con la imagen corporal está asociada a una baja autoestima, un autoconcepto precario, problemas con

la identidad de género, ansiedad interpersonal, problemas sexuales y trastornos depresivos¹³.

El objetivo de la presente revisión consiste en describir la información existente en la literatura mundial sobre las alteraciones en la estructura y la imagen corporal en pacientes con cáncer localizado en la nariz que son tratados con rinectomía, los tratamientos de cirugía reconstructiva y las alternativas del manejo psico-oncológico.

Tratamiento quirúrgico y radioterapia

El abordaje inter-, multi- y transdisciplinario es fundamental en el tratamiento de esta población, siendo la cirugía y la radioterapia los tratamientos de referencia establecidos para este tipo de neoplasias. Frecuentemente, durante el curso del tratamiento se pueden requerir resecciones quirúrgicas reiteradas y protocolos de radioterapia seguidos por cirugía reconstructora y/o rehabilitación física²⁰.

El tratamiento quirúrgico produce alteraciones cosméticas significativas, deformidad y pérdidas funcionales que impiden a los pacientes comunicarse normalmente, de modo que su autoimagen, confianza e identidad se ven sumamente amenazadas, provocando en ellos niveles significativos de ansiedad y depresión, acompañados por ideación suicida²⁰.

En cuanto a la radioterapia, se ha observado que los enfermos con cáncer de CyC sometidos a este tratamiento presentan mayores dificultades en la adaptación psicosocial global a la enfermedad y a los tratamientos mismos, refiriendo limitaciones funcionales y aislamiento social persistentes²¹.

Además de las reacciones emocionales que provoca la confrontación con un diagnóstico oncológico, los pacientes con cáncer de CyC habrán de enfrentarse a una serie de alteraciones en la estructura e imagen corporal y, por ende, en sus relaciones familiares y sociales, lo cual también habrá de afectar su autoconcepto y autoestima^{20,21}.

Imagen corporal y cáncer

El paciente con una neoplasia en la región de CyC hace frente a una amenaza para su vida, al diagnóstico, a la alteración de su apariencia facial y a la posible pérdida o deterioro de las importantes funciones del habla, la masticación, la deglución, la vista, el gusto y el olfato. Normalmente, estos pacientes no pueden ocultar los cambios en su estructura facial y lidian con su constante exposición al medio social, así como con las reacciones de las personas con quienes conviven. El resultado es un impacto negativo sumamente acusado tanto en su autoestima como en su confianza (Scott)²².

Probablemente la carga emocional concentrada en la zona de CyC es superior a la de cualquier otra parte del cuerpo, debido al valor que la integridad facial tiene en la interacción social, en la comunicación y en la expresión emocional²⁰.

Las alteraciones faciales suponen un ataque directo a la propia identidad personal y a la autoestima²⁰.

El contacto físico, la cercanía, las señales no verbales de aceptación y agrado ante la presencia del paciente son cru-

ciales para generar emociones positivas asociadas a su nueva imagen corporal y facilitan la reintegración social²⁰.

En el Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering de Nueva York se ha publicado una escala de desfiguramiento y disfunción en la asistencia y cuidados postoperatorio. Utilizando esta escala, la exenteración orbitaria, que es el vaciamiento del globo ocular con la maxilectomía radical, fue el procedimiento más agresivo en la escala. La mandibulectomía segmentaria combinada con disección radical en el cuello, la mandibulectomía anterior parcial y la amputación nasal también fueron consideradas muy agresivas²².

En tanto mayor sea el grado de alteración estructural y funcional producida por una resección quirúrgica extensa, mayor será la carga emocional que experimente el paciente¹⁹. Los tratamientos quirúrgicos radicales (tanto si van seguidos por reconstrucción como si no) conllevan un mayor grado de morbilidad psicológica y conductual que las cirugías conservadoras²³.

Las repercusiones de la desfiguración facial en la sexualidad han sido poco estudiadas. Sin embargo, pueden ser sumamente significativas, de manera similar a lo que ocurre en pacientes sometidos a mastectomía o a resección abdominoperineal (Zlotolow)²⁴.

White sostiene que existe la presencia de un trastorno en la imagen corporal en la población oncológica cuando se observa una discrepancia notoria entre la apariencia física objetiva o percibida de una parte del cuerpo, atributo o función corporal y la representación mental (esquema) que el sujeto tiene de dicho atributo²⁵.

Además de estas variables, Cash y Pruzinsky (1990) y Thompson (1990) refieren los aspectos que conforman la imagen corporal. Por lo que respecta a los aspectos perceptivos, es importante la precisión con la que se percibe el tamaño, el peso y la forma del cuerpo, ya sea en su totalidad o en sus partes. Las alteraciones en la percepción pueden derivar en sobreestimaciones o subestimaciones²⁵⁻²⁷.

Estos mismos autores argumentan que los aspectos cognitivo-afectivos, las actitudes, los sentimientos, los pensamientos y los juicios que suscita el cuerpo en cuanto a su tamaño, su peso, su forma o ciertas partes, también son fundamentales. Desde el punto de vista emocional, la imagen corporal incorpora experiencias de placer, desagrado, satisfacción, disgusto, rabia, impotencia, etc.²⁵⁻²⁷.

Las consecuencias en una persona y sus reacciones ante los cambios en su aspecto físico dependen de múltiples factores, los cuales se describen en la tabla 1.

En cuanto a los aspectos conductuales, son importantes las conductas que se derivan de la percepción y de los sentimientos asociados al cuerpo. Pueden consistir en exhibición, evitación, comprobación, ritualización, enmascaramiento, etc.²⁵.

Cash y Brown (1987) manifiestan que las alteraciones de la imagen corporal se concretan en 2 aspectos; el primer aspecto se refiere a una "alteración cognitiva y afectiva" que tiene que ver con la insatisfacción con el cuerpo y los sentimientos negativos que nuestro cuerpo suscita, y el segundo se refiere a las "alteraciones perceptivas" que conducen a la distorsión de la imagen corporal y la imprecisión con que se estima el cuerpo, su tamaño y su forma²⁶.

Rosen (1995) sostiene que existen 4 niveles de respuesta a las alteraciones de la imagen corporal, las cuales se exacerbaban en situaciones que exponen al paciente a ser observa-

Tabla 1 Variables que influyen en el cambio de la imagen corporal

Tipo de cambio físico, localización y grado asociado de discapacidad	Se ha comprobado que los enfermos con mayor riesgo de desarrollar problemas psicológicos y sociales son aquellos que presentan un mayor grado de deformidad y disfunción física
Reacción del entorno y apoyo social percibido	La vergüenza y el temor al rechazo de parte de las personas del entorno llevan a los pacientes a la evitación de las relaciones sociales y al aislamiento
Disponibilidad y acceso a los recursos necesarios	El uso de prótesis adecuadas y adaptadas a las necesidades de cada persona, el aprendizaje de nuevas formas de arreglo o cuidados, el acceso a métodos de reconstrucción quirúrgica o a cualquier otro recurso ayudarán a atenuar los cambios corporales y facilitarán que la persona se pueda sentir más cómoda consigo misma y menos limitada
La valoración o el significado que cada individuo asigna a cualquier alteración física en concreto	Lo importante no es el cambio objetivo experimentado, sino el significado que la persona le atribuye

Esta tabla se construyó con información de las referencias 24-26.

do: el psicofisiológico, que incluye las respuestas de activación del sistema nervioso autónomo (sudor, temblor, alteraciones en la respiración, etc.); el conductual, que incluye la evitación, el enmascaramiento, rituales de comprobación y apaciguamiento; el cognitivo, que considera la preocupación intensa que puede ser patológica, obsesiva y delirante, así como las creencias irracionales, distorsiones perceptivas, sobrestimación y subestimación o autoverbalizaciones negativas sobre el cuerpo; y por último, el emocional, el cual incluye la insatisfacción, el asco, la tristeza, la vergüenza, etc.^{27,28}.

Impacto emocional

La cara es el órgano con el que un individuo entra en contacto con su entorno, por medio de la cual se produce la expresión emocional que constantemente emite señales, bien para solicitar contacto con otros seres humanos, o para rechazarlos. La cara también sirve de máscara para evitar que los demás se asomen a nuestro ser más íntimo, y también sirve de carta de presentación de nuestra personalidad ante los demás²⁰.

El paciente con cáncer de CyC no puede esconder los cambios estructurales sufridos en sus interacciones diarias y ha de enfrentarse a una exposición continua a la vista de los demás¹⁸. Como resultado de algunas cirugías mutilantes y un historial frecuente de alcoholismo, se encuentran en alto riesgo de depresión y suicidio²⁹. En la tabla 2 se muestran las áreas psicológicas más afectadas por el cáncer de CyC.

La comunicación de afecto y la cercanía del cónyuge, los hijos y los amigos dependen en buena medida de la expresividad facial. Por lo tanto, no es de sorprender que el temor al aislamiento y el rechazo y las preocupaciones acerca de las reacciones de los demás conduzcan a la indecisión con respecto a la cirugía y a depresión postoperatoria³⁰.

Por lo que respecta a la familia, son frecuentes los sentimientos de impotencia, especialmente ante la posibilidad de tener que administrar cuidados al enfermo para los cuales sus miembros no se encuentran psicológicamente preparados. Muchos se enfrentan a la necesidad de tener que limpiar diariamente heridas abiertas y necrosadas, ayudar

al enfermo a aspirarse y atenderle cuando presente dificultades respiratorias o hemorragias. Todo ello genera temores intensos, así como sentimientos de aversión y rechazo, hasta el punto de que algunos se niegan a administrar cuidados en su domicilio. Algunos familiares se avergüenzan y se sienten enormemente culpables ante su incapacidad³⁰.

Alternativas psicológicas de adaptación al cambio físico experimentado

Las aplicaciones de la medicina conductual a la oncología son relativamente recientes y su objetivo estriba en producir cambios clínicamente significativos en determinadas conductas del paciente mediante el uso de técnicas psicológicas basadas en la teoría del aprendizaje. Las instalaciones hospitalarias modernas imponen al enfermo un entorno que contribuye fácilmente al desarrollo de problemas emocionales de una magnitud suficiente como para alterar significativamente su calidad de vida y, en ocasiones, impedir su adherencia al tratamiento médico, debido a que muchos enfermos se avergüenzan y evitan salir de su habitación en el hospital, de modo que es importante impedir la evitación del contacto social durante un período prolongado tras la cirugía²⁰.

Algunos enfermos hospitalizados en unidades de CyC temen salir de su habitación y encontrarse con otros enfermos también deformados que no hacen más que confrontarlos con su propia deformidad. En 2003, Diel Trill sugirió que en estos casos habrá que utilizar aproximaciones sucesivas; es decir, que el enfermo salga las primeras veces de su habitación por las noches, cuando los demás pacientes ya se encuentran encamados y las visitas se han marchado y, cuando se sienta preparado para enfrentarse a otros, se le ayude a salir de su habitación durante el día, cuando los pasillos suelen encontrarse notoriamente poblados²⁰.

Esto adquiere especial importancia en el enfermo con cáncer de CyC debido a la cronicidad de la enfermedad, a la agresividad de sus tratamientos y a la necesidad de frecuentes hospitalizaciones²⁰.

La psicoterapia durante el postoperatorio y la rehabilitación tienen como objetivos ayudar al enfermo a explorar sus preocupaciones, temores y sentimientos, facilitar el proce-

Tabla 2 Áreas psicológicas más afectadas por el cáncer de cabeza y cuello

Área psicológica	Características
Aspecto físico e imagen corporal	Deformidad facial
Relaciones interpersonales y comunicación	Reacciones emocionales intensas Afección en la autoestima y autoimagen
Ansiedad	Sentimientos intensos de falta de atractivo Aislamiento de actividades e interacciones sociales Evitación de contacto sexual Puede surgir por cambios físicos, interacción interpersonal Distorsión percibida del yo Temor a la separación y el rechazo Incapacidad para desarrollar actividades que antes fortalecían la autoestima Ansiedad reactiva a la enfermedad, sus tratamientos y sus secuelas Trastornos de ansiedad previos al diagnóstico (ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobias)
Depresión	Riesgo de desarrollar trastornos depresivos mayores; la prevalencia aumenta en casos de enfermedad avanzada Mayor riesgo de suicidio Las personas cuya autoestima se ha basado en su apariencia física suelen presentar depresiones más severas La interrupción de la función tiroidea conduce a síntomas depresivos inducidos hormonalmente El dolor deficientemente controlado puede producir síndromes depresivos, irritabilidad e ideación suicida
Alteraciones psiquiátricas y psicológicas relacionadas con conductas adictivas	Asociadas al consumo de alcohol y tabaco: Intoxicación alcohólica Síndrome de abstinencia Delirium tremens Alucinosis Síndrome amnésico Demencia alcohólica Irritabilidad Inquietud o agitación Alteraciones del sueño Alteraciones en la concentración y la memoria Ansiedad Asociadas a la enfermedad: Sentimientos de culpabilidad y autorreproche Dificultad para modificar hábitos Habilidades de afrontamiento deficientes
Personalidad	Se han diagnosticado trastornos de la personalidad en 18% de estos enfermos El estrés generado por la enfermedad y los tratamientos tiende a acentuar los rasgos más desadaptados. (Personalidad dependiente: proyectará demandas excesivas de cuidado sobre la familia y el personal sanitario. Personalidad con trastorno por evitación: probablemente descuidará o menospreciará sus cuidados y presentará poca adherencia al tratamiento
Otros aspectos de la calidad de vida	La afectación por la incapacidad para disfrutar de los alimentos, las dificultades para masticar y el babeo constante no sólo interfieren con la capacidad para disfrutar de las comidas, sino también con el comportamiento social

Esta tabla se construyó con información de las referencias 29, 31-35.

so de aceptación del nuevo aspecto físico y de las limitaciones funcionales, buscar modos adaptados para resolver las dificultades derivadas de la deformidad y la disfunción, facilitar la comunicación conyugal y familiar, promover el contacto y la reintegración social y facilitar el duelo por las pérdidas sufridas, entre otros²⁰.

Los problemas sociales primordiales en la rehabilitación son los miedos a la socialización con los demás, las dificultades en la adaptación y la disfunción, los cuales aparentemente se ven alterados, así como el uso continuo del tabaco y el alcohol. La rehabilitación debe iniciarse antes de la cirugía con cuidados preoperatorios, el asentamiento psicológico y una planeación para asegurar la continuidad. El objetivo de la rehabilitación consiste en asegurar el máximo trabajo y rehabilitación social para la optimización de los cuidados personales, la funcionalidad y la capacidad para la recuperación psicológica²².

El análisis de la conducta individual y el ambiente en que dicha conducta tiene lugar, como sugiere el modelo de aprendizaje conductual, es apropiado para entender las reacciones psicológicas ante las limitaciones físicas. En 1977, Moos y Tsu desarrollaron 6 factores asociados a una buena adaptación (fig. 4).

El tratamiento de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo deberá ser inmediato ante la aparición de los primeros síntomas. Se utilizará una combinación de tratamientos psicológicos de apoyo y conductuales (por ejemplo, para facilitar la administración de radioterapia a enfermos fóbicos), así como psicofármacos cuando se requieran²⁰.

En 1938, Lincoln clasificó en 3 grupos la aplicación de los principios psicológicos para el manejo de pacientes físicamente limitados (fig. 5).

Por su lado, Fordyce (1971) describió la adaptación a la limitación física como un proceso de aprendizaje, basado en los principios del condicionamiento clásico y operante. De este modo, el inicio de la limitación es visto como un cambio en la disponibilidad del reforzamiento individual (transición). La pérdida puede ser vista en términos conductuales como la supresión de condiciones previamente satisfactorias en la vida o de la forma de alcanzarlas. Para remplazar tales pérdidas, se depende tanto de las habilidades individuales como de la disponibilidad en el entorno de vías alternativas de satisfacción¹².

Se han empleado otras estrategias terapéuticas, como la terapia cognitivo-conductual. En 1984, Larcombe y Wilson enseñaron a un grupo de individuos con esclerosis múltiple a identificar formas negativas de pensamiento que conducen a la resignación y a la depresión. Posteriormente, establecieron metas y promovieron actividades dirigidas a objetivos en el grupo. Otra alternativa de apoyo es el consejo clínico sobre la sexualidad¹².

Las técnicas más utilizadas en el tratamiento de las alteraciones de la imagen corporal incluyen la motivación para la terapia. Los pacientes tienden a modificar su apariencia externa por medio de dietas, ejercicio, tratamientos estéticos, etc. Sin embargo, el problema no está en la apariencia exterior, sino más bien en la vivencia subjetiva del cuerpo¹². El tratamiento psicológico no puede cambiar el aspecto ex-

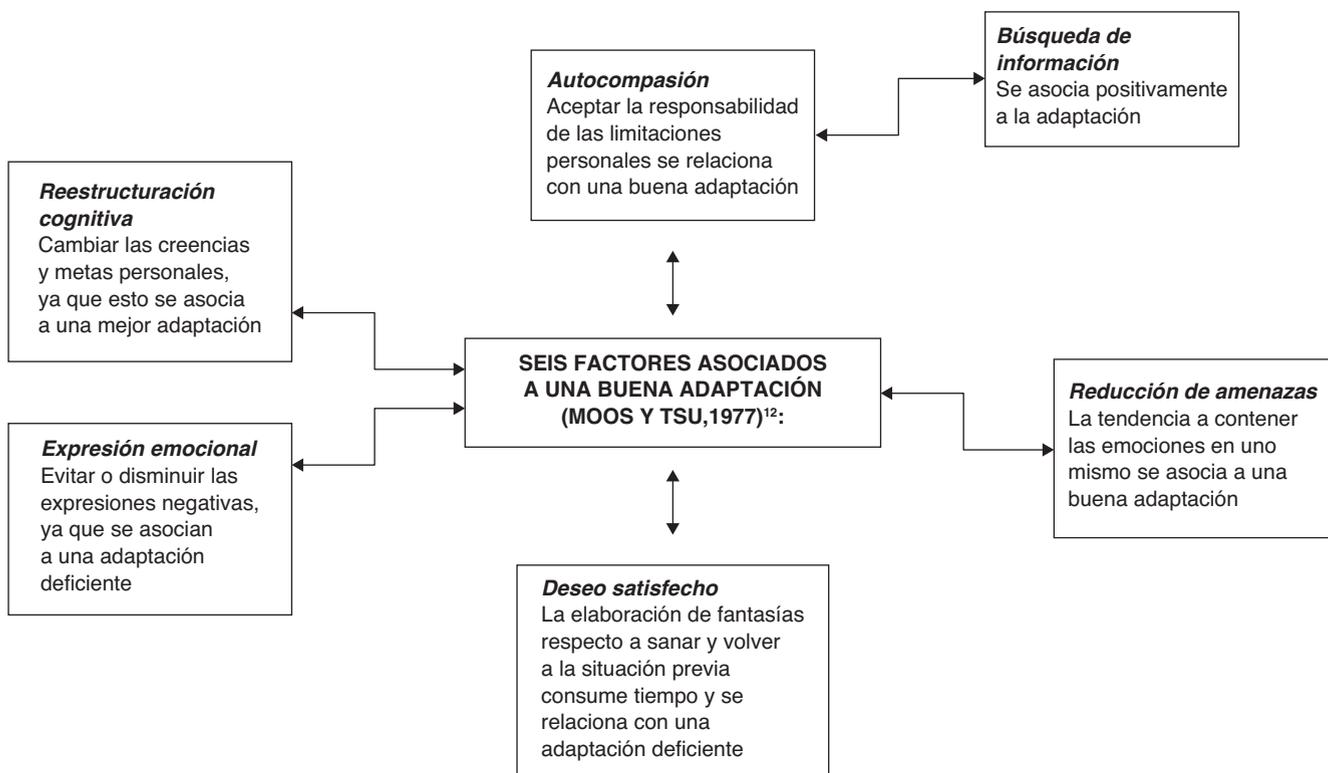


Figura 4 Seis factores asociados a una buena adaptación (Moos y Tsu, 1977)¹².

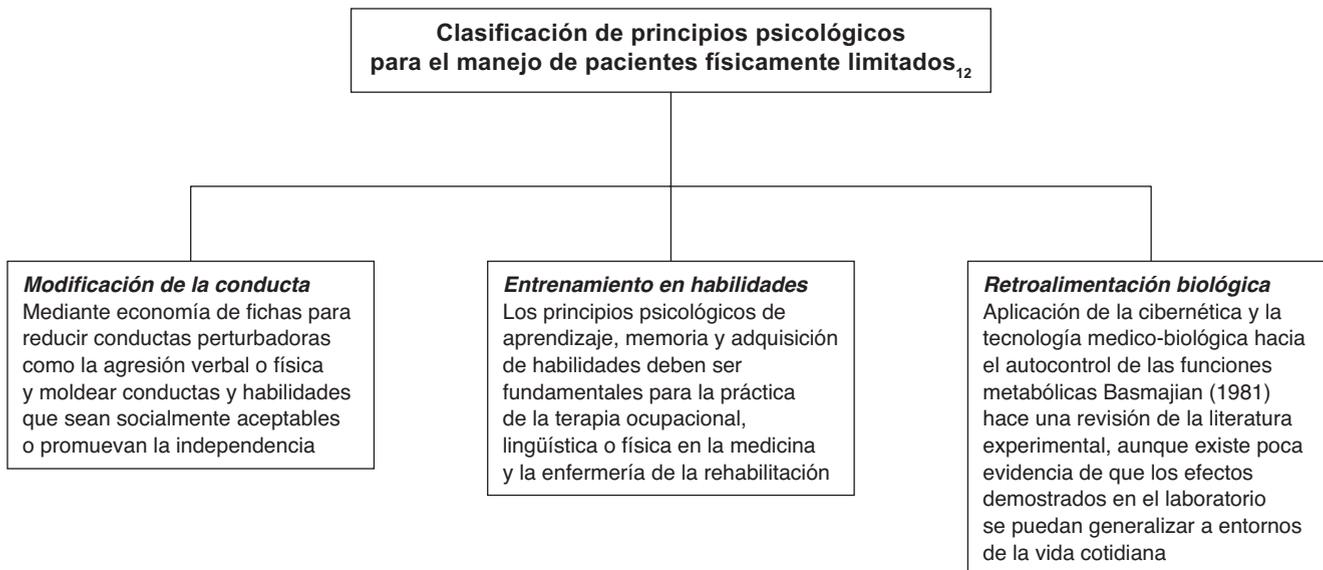


Figura 5 Clasificación de principios psicológicos para el manejo de pacientes físicamente limitados⁹.

terno, pero sí ayudar a aceptar el cuerpo y a vivir mejor de modo satisfactorio (Salaberria y Belaunzarán, 2003)³⁶.

Por otro lado, la información sobre la imagen corporal puede ser útil: cómo se construye, sus alteraciones, la apariencia física, las repercusiones de los pensamientos, las emociones y la percepción del cuerpo, el papel de la evitación y los rituales y comportamientos que mantienen una imagen corporal negativa. Se trabaja con material audiovisual, recortes de prensa, tareas terapéuticas, etc. Es fundamental el acuerdo entre el terapeuta y el paciente sobre los objetivos terapéuticos. El tratamiento psicológico está orientado hacia el aprendizaje de nuevos patrones de pensamiento, emoción y comportamiento³⁷.

Técnicas para el tratamiento biopsicosocial

Probablemente, las técnicas más útiles que pueden utilizarse en los pacientes con cáncer de CyC son las de relajación y respiración para el manejo de los síntomas de ansiedad³⁸, la reestructuración cognitiva que permite el trabajo con los pensamientos más negativos e irracionales (Geremia y Neziroglu, 2001)³⁸ y la exposición de áreas de la apariencia física que producen malestar por medio de la exposición de distintas partes del cuerpo o exposición a situaciones donde el cuerpo es visible (desensibilización sistemática, exposición graduada, etc.). La exposición se puede aplicar en forma imaginaria, frente al espejo, y por medio de realidad virtual. A dicha técnica se le añade la prevención de la respuesta en forma de conductas rituales como la comprobación reiterada, el acicalamiento excesivo, etc.^{28,39}. Otras técnicas que pueden ser empleadas son el diseño de experiencias positivas y de placer con el cuerpo, ejercicios sensoriales, actividades placenteras, diseño de halagos dirigidos al propio cuerpo, etc.^{28,39}.

Por otro lado, la prevención de recaídas debe incluir la identificación de situaciones de riesgo y el entrenamiento en estrategias de afrontamiento^{28,39}.

Conclusiones

Es sorprendente que en la literatura exista tal escasez de información acerca de la imagen corporal relacionada con pacientes oncológicos, así como la carencia de instrumentos que evalúen la imagen corporal en dichos pacientes y, por lo tanto, de un instrumento específico para ser empleado en pacientes con cáncer de CyC, particularmente en pacientes con cáncer de nariz sometidos a rinectomía.

Un esfuerzo importante en esa dirección sería la validación de instrumentos que evalúen las alteraciones de la imagen corporal y la autoestima en pacientes con cáncer de CyC, como el test de Machover de la figura humana, que es una prueba proyectiva, pero que aún no ha sido utilizada en estos pacientes.

Es urgente una comprensión más profunda de este problema, así como el establecimiento de estrategias específicas, más adecuadas para la atención psicológica que se requiere en este tipo de pacientes, sus parejas, sus familias y, además, de todo el equipo sanitario especializado. Es fundamental implementar el desarrollo de estudios de investigación psicológica en pacientes con cáncer de CyC, particularmente con neoplasias localizadas en la nariz, debido a la morbilidad psicológica generada ante el impacto producido por la enfermedad y por los tratamientos radicales, mutilantes e incapacitantes, así como por las repercusiones en la imagen corporal del paciente oncológico. El conocimiento de este impacto psicológico es primordial para ofrecer mejores intervenciones psico-oncológicas como componente esencial en el soporte biopsicosocial del paciente oncológico.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on

- Cancer; 2010. [consultado 18 Sep 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Crozier E, Sumer BD. Head and neck cancer. *Med Clin NA*. 2010; 94:1031-46.
 3. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, et al. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:88-94.
 4. Brockstein BE, Vokes EE. Head and neck cancer in 2010: Maximizing survival and minimizing toxicity. *Nature Rev Clin Oncol*. 2011;8:72-4.
 5. Chipp E, Prinsloo D, Rayatt S. Rhinectomy for the management of nasal malignancies. *J Laryngol Otol*. 2011;125:1033-7.
 6. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:121-33.
 7. Qiu J, Gu XY, Xiong YY, et al. Nasal prosthesis rehabilitation using CAD-CAM technology after total rhinectomy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2011;19:1055-9.
 8. Bidra AS, Montgomery PC, Jacob RF. Maxillofacial rehabilitation of a microstomic patient after resection of nose, lip, and maxilla. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:2513-9.
 9. Salgarelli AC, Bellini P, Multinu A, et al. Reconstruction of nasal skin cancer defects with local flaps. *J Skin Cancer*. 2011; doi: 10.1155/2011/181093
 10. Johnston M. Anxiety in surgical patients. *Psychol Med*. 1980; 10:145-52.
 11. Bruch H. Perceptual and conceptual disturbances in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 1962;24:187-94.
 12. Asociación Oaxaqueña de Psicología A. C. México: Psicología del minusválido; 2006 [consultado 7 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.conductitlan.net/minusvalido.htm>
 13. Raich RM. Imagen corporal. Conocer y valorar el propio cuerpo. Madrid: Ediciones Pirámide; 2001. p. 17-26.
 14. Rosen JC. The nature of body dysmorphic disorder and treatment with cognitive behavior therapy. *Cog Behav Pract*. 1995; 2:143-66.
 15. Guimón J. Los lugares del cuerpo: neurobiología y psicología de la corporalidad. Barcelona: Paidós; 1999, p. 288.
 16. Garner, DM. Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-2). Madrid: Tea Ediciones S.A.; 1998.
 17. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer*. 2000;36:1796-1807.
 18. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer*. 1996;77:2294-301.
 19. Cella D, Riley W, Stone A, et al. Initial item banks and first wave testing of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) network: 2005-2008. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1179-94.
 20. Die Trill M, Die Trill J, Die Goyanes A. Manual de Psico-oncología. Madrid: Ades; 2003, p. 145-63.
 21. Krouse JH, Krouse HJ, Fabian RL. Adaptation to surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1989;99:789-94.
 22. Holland JC, Breitbart WS. *Psycho-Oncology*. 1.º ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 232-9.
 23. Yurek D, Farrar W, Andersen BL. Breast cancer surgery: Comparing surgical groups and determining individual differences in postoperative sexuality and body change stress. *Journal of Consult Clin Psychol*. 2000;68:697-709.
 24. Curtis TA, Zlotolow IM. Sexuality and head and neck cancer. *Frontiers Radiat Therapy Oncol*. 1979;14:26-34.
 25. White CA. Body image dimensions and cancer: a heuristic cognitive behavioural model. *Psycho-oncology*. 2000;9:183-92.
 26. Gamba A, Romano M, Grosso LM, et al. Psychosocial adjustment of patients surgically treated for head and neck cancer. *Head & Neck*. 1992;14:218-23.
 27. Langius A, Björvell H, Lind MG. Functional status and coping in patients with oral and pharyngeal cancer before and after surgery. *Head & Neck*. 1994;16:559-68.
 28. Rosen JC. The nature of body dysmorphic disorder and treatment with cognitive behavior therapy. *Cog Behav Pract*. 1995;2:143-66.
 29. Fernández AI. Alteraciones psicológicas asociadas a los cambios en la apariencia física en pacientes oncológicos. *Psicooncología*. 2004;1:169-80.
 30. Cash TF, Pruzinsky T. *Body images: development, deviance, and change*. Nueva York: Guilford Press; 1990, p. 361.
 31. Scott DW, Oberst MT, Dropkin MJ. A stress-coping model. *Advances in Nursing Science*. 1980;3:9-23.
 32. Hagglund TB, Piha H. The inner space of the body image. *The Psychoanalytic Quarterly*. 1980;49:256-83.
 33. Farberow NL, Ganzler S, Cutter F, et al. An eight-year survey of hospital suicides. *Life-Threatening Behavior*. 1971;1:184-202.
 34. Bronheim H, Strain JJ, Biller HF. Psychiatric aspects of head and neck surgery. Part I: New surgical techniques and psychiatric consequences. *General Hospital Psychiatry*. 1991;13:165-76.
 35. Greden JF. Caffeine and tobacco dependence. En: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 4.ª ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1985, p. 1026-33. Disponible en: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/cvt86e00/pdf>
 36. Belaunzaran J, Salaberria K. Dismorfofobia reentratamendup-sikologikoa. *Kasuklinikoa Uztaro*. 2003;47:67-79.
 37. Cash TF, Brown TA. Body image in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Behavior Modification*. 1987;11:487-521.
 38. Geremia GM, Neziroglu F. Cognitive therapy in the treatment of body dysmorphic disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2001;8:243-51.
 39. Goodwin DW. Alcohol in suicide and homicide. *Quarterly J of Studies on Alcohol*. 1973;34:144-56.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Papel de CYP2B6 y ALDH1A1 en la resistencia farmacológica del meduloblastoma a ciclofosfamida

Darwin Ulises Tamayo-Chuc^{a*} y Alan Gilberto Garza-González^b

^a *Estudiante Licenciatura en Medicina, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo, Chetumal, Quintana Roo, México*

^b *Médico Interno de Pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México*

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Tumores
neuroectodérmicos;
Meduloblastoma;
Resistencia
farmacológica;
México

KEYWORDS

Cancer;
Neuroectodermal
tumors;
Medulloblastoma;
Drug resistance;
Mexico

Resumen El objetivo del presente artículo de revisión consiste en contextualizar los factores que intervienen en la resistencia farmacológica de los tumores del sistema nervioso central, más específicamente aquellos involucrados con el meduloblastoma y la resistencia que este genera contra el fármaco ciclofosfamida. Uno de los aspectos centrales es la hipoxia, la cual se vincula a la evasión de la apoptosis, un sello distintivo (*hallmark*) del cáncer –término del artículo de referencia escrito por los investigadores Hanahan y Weinberg (2011). La actividad proteica de algunos de las aldehídos deshidrogenasas y de los citocromos P450 es la que nos ha permitido comprender el entorno metabólico de los tumores sólidos y, por ende, cómo se genera el fenómeno de resistencia al fármaco. Se evidencia el empleo potencial de la isoforma aldehído deshidrogenasa 1A1 como un marcador tumoral avalado por estudios que se describen en el presente artículo.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Role of CYP2B6 and ALDH1A1 in medulloblastoma resistance to cyclophosphamide

Abstract The purpose of this review article is to set the factors involved in central nervous system tumors drug resistance in a context, more specifically those involving medulloblastoma and the resistance it generates against the drug cyclophosphamide. One central aspect is hypoxia, which is linked to apoptosis evasion, which is a “hallmark” of cancer - a term used in the reference paper written by researchers Hanahan & Weinberg (2011). Protein activity of some aldehyde dehydrogenases and cytochromes P450 are the elements that have allowed for the metabolic environment of solid tumors to be understood and, hence, the way the phenomenon of drug resistance is generated. The potential use of the aldehyde dehydrogenase

* Autor para correspondencia: Av. Erick Paolo Martínez S/N esquina Av. 4 de marzo, Colonia Magisterial. C.P. 77039, Chetumal, Quintana Roo, México. Teléfono: (983) 8350300, ext. 241. Correo electrónico: darwin.tamayo91@gmail.com (D.U. Tamayo-Chuc).

1A1 isoform as a tumor marker is demonstrated, endorsed by studies described in the body of this article.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

La hipoxia y el cáncer han estado siempre vinculados. Los tumores se desarrollan en regiones hipóxicas donde los mecanismos de respuesta a las carencias de oxígeno son fundamentales en la progresión de la actividad tumoral¹. Los niveles elevados de hipoxia son características típicas de los tumores sólidos, y las respuestas a la hipoxia contribuyen al fenotipo maligno².

Asimismo, se ha documentado que los tumores presentan una tasa elevada de glucólisis, incluso cuando la concentración de oxígeno es favorable para la fosforilación oxidativa. El ritmo acelerado de incorporación de la glu-

cosa en los tumores puede apreciarse empleando la tomografía de emisión de positrones después de la inoculación a los pacientes de glucosa radioactiva no metabolizable [fluor-18] 2-desoxi-2-fluoro-d-glucosa y la detección de su acumulación en tumores sólidos, lo cual, a su vez, es un factor predictivo de tumores agresivos³⁻⁵. En la figura 1 se ilustra el ambiente extra- e intracelular de la célula tumoral.

En este tenor, el presente artículo de revisión pretende retomar aspectos fundamentales de los elementos que se ven involucrados en la resistencia de algunos tumores del sistema nervioso central (SNC), aunque con un énfasis en el meduloblastoma que aqueja a pacientes pediátricos.

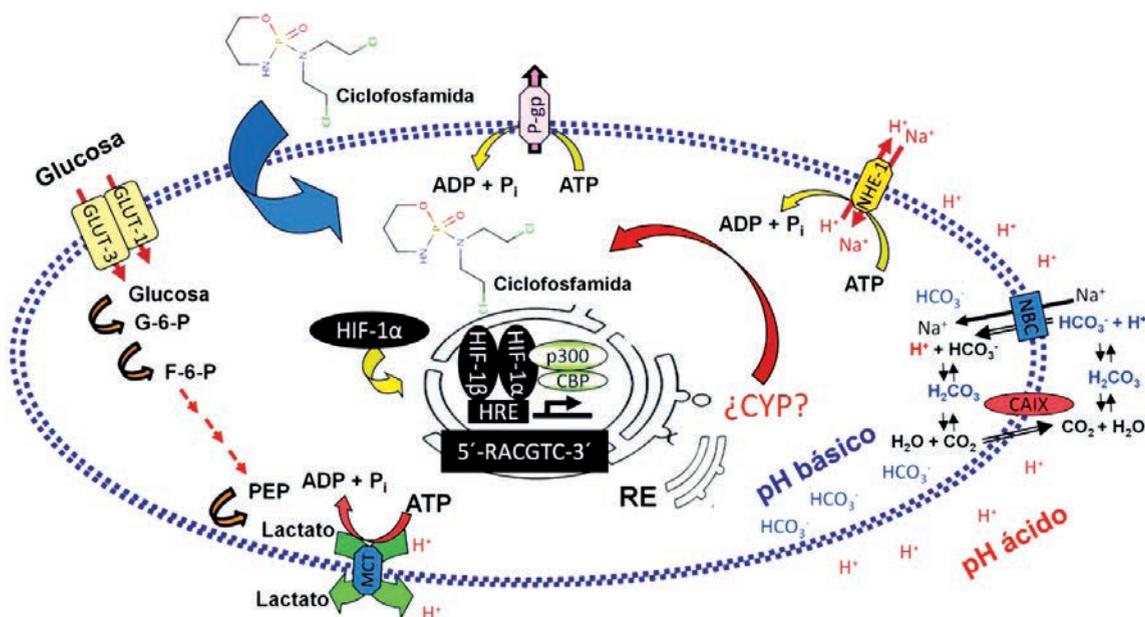


Figura 1 Factores de resistencia a fármacos antineoplásicos regulados por hipoxia. El factor por inducción de hipoxia —en particular su subunidad factor por inducción de hipoxia 1α— presente en el citosol, se estabiliza y es traslocado inmediatamente al núcleo, donde se heterodimeriza con otras proteínas y activa la maquinaria transcripcional para regular la expresión de diversos genes. Varios de estos codifican proteínas que son consideradas de resistencia farmacológica o participan en procesos que generan resistencia. Por ejemplo, la glucólisis puede conducir a incrementos en la síntesis y liberación de lactato. Asimismo, la hipoxia incrementa la expresión de proteínas relacionadas con la regulación del pH extracelular, como la anhidrasa carbónica y el antiporte de sodio-hidrógeno 1, lo cual es relevante para la resistencia, puesto que el pH puede limitar la entrada de ciertos fármacos a las células tumorales. De manera similar, proteínas importantes en la extrusión de fármacos en células tumorales, como la glucoproteína P, se encuentran sobreexpresadas. Un grupo de enzimas reconocidas entre las principales metabolizadoras de fármacos, los citocromos P450, también son consideradas mediadoras de resistencia farmacológica en varios tumores. Sin embargo, a la fecha no existen datos suficientes que demuestren que la hipoxia también modula la expresión de dichas enzimas.

ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; CAIX: anhidrasa carbónica; CBP: proteína de unión a CREB; CO₂: dióxido de carbono; F-6-P: fructosa-6-fosfato; GLUT1: transportador de glucosa 1; GLUT3: transportador de glucosa 3; G-6-P: glucosa-6-fosfato; H⁺: hidrogenión; HIF-1α: factor por inducción de hipoxia 1α; H₂CO₃: ácido carbónico; H₂O: agua; HCO₃⁻: anión bicarbonato; HRE: elemento de respuesta a hormonas; MCT: transportadores de monocarboxilato; Na⁺: ion de sodio; NBC: cotransportador Na⁺/HCO₃⁻; NHE-1: antiporte de sodio-hidrógeno; p300: proteína de unión E1A p300; PEP: ácido fosfoenolpirúvico; P_i: fosfato inorgánico; P-gp: glucoproteína P; RE: retículo endoplasmático.

Adaptado por Valencia-Cervantes a partir de Brahimi-Horn y Pouyssegur, 2009.

Asimismo, se revisará el papel de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) más específicamente de la isoforma 1A1, de la cual, en trabajos de investigación recientes, se ha evidenciado su importancia a través de su expresión proteica como marcador de desarrollo del SNC en sus inicios, pero que sigue manteniendo un protagonismo similar, ahora como marcador tumoral y en algunos casos como determinante pronóstico.

Se espera que en un futuro no muy distante, los antecedentes aquí presentados funjan como una base de la cual se pueda partir y así, no solo aclarar los enigmas que rodean a los mecanismos fisiopatológicos de los cánceres del SNC, sino que también esto se pueda reflejar en alternativas de solución para mejores terapéuticas que eleven la calidad de vida de los pacientes en quienes el cáncer la ha mermando de manera creciente a su paso.

Meduloblastoma

El meduloblastoma es uno de los tumores pediátricos más comunes. A pesar de que los tratamientos con diferentes modalidades mejoran la supervivencia, un tercio de los pacientes con este tumor fallecen, además de que el tratamiento produce efectos a largo plazo. Con el descubrimiento de la desregulación presente en las vías de señalización celular, la cual se vincula directamente con el desarrollo del meduloblastoma, en la actualidad se emplean nuevas terapéuticas para abatirla a nivel molecular⁶.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida es un agente alquilante de mostaza nitrogenada del grupo de las oxazoforinas. La ciclofosfamida es utilizada para el tratamiento de numerosos procesos malignos y ciertas enfermedades autoinmunitarias^{7,8}. Los objetivos de la terapia consisten en controlar el proceso patológico subyacente a la brevedad posible y discontinuar o reemplazar la ciclofosfamida con medicamentos alternativos menos tóxicos tan pronto como sea posible a fin de minimizar la morbilidad asociada. Se requieren constantes y frecuentes evaluaciones de laboratorio para monitorear la función renal, evitar complicaciones en la vejiga inducidas por el fármaco y detectar toxicidad de la médula ósea.

Ciclofosfamida se utiliza principalmente en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los linfomas, algunas formas de cáncer de cerebro, leucemia y algunos tumores sólidos. Es un fármaco quimioterapéutico que actúa promoviendo la inducción de la muerte de ciertas células T.

Nicolini et al. (2004) demostraron que las acciones biológicas de ciclofosfamida son dependientes de la dosis. A dosis altas, se asocia a niveles elevados de citotoxicidad e inmunosupresión, en tanto que a dosis bajas y continuas exhibe propiedades inmunoestimulantes y angiogénicas⁹. Nelius et al. (2009) realizaron un estudio de 17 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario resistente a docetaxel, en el cual demostraron una disminución de los niveles de APE (antígeno prostático específico) en 9 de los 17 pacientes. La mediana de supervivencia fue de 24 meses en el grupo entero y de 60 meses en aquellos que mostraron una respuesta

APE. El estudio concluyó que ciclofosfamida a dosis bajas “puede ser una alternativa viable” de tratamiento para el cáncer de próstata hormonorrefractario resistente a docetaxel y “es un candidato interesante para terapia de combinación, por ejemplo, inmunoterapia, inhibidores de la tirosina cinasa y agentes antiangiogénicos”¹⁰.

Farmacología

Ciclofosfamida oral es absorbida rápidamente y convertida por enzimas oxidasa de función mixta (sistema del citocromo P450) en metabolitos activos en el hígado (fig. 2)¹¹. El principal metabolito activo es 4-hidroxiciclofosfamida, la cual existe en equilibrio con su tautómero, aldofosfamida^{12,13}. La mayor parte de la aldofosfamida es oxidada subsecuentemente por la enzima ALDH para generar carboxiciclofosfamida. Una pequeña proporción de aldofosfamida se difunde libremente en las células, donde se separa en 2 compuestos, fosforamida mostaza y acroleína¹⁴. Los metabolitos activos de ciclofosfamida se unen con gran afinidad a las proteínas y se distribuyen hacia todos los tejidos, se presume que atraviesan la barrera placentaria y se sabe que están presentes en la leche materna¹⁵.

Los metabolitos de ciclofosfamida son excretados sin cambios principalmente en la orina, y la posología del fármaco debe ajustarse adecuadamente en condiciones de disfunción renal¹⁶. Los fármacos que alteran la actividad enzimática microsomal hepática (por ejemplo, alcohol, barbitúricos, rifampicina o fenitoína) pueden derivar en una aceleración del metabolismo de ciclofosfamida en sus metabolitos activos e incrementar los efectos tanto farmacológicos como tóxicos del fármaco. En contraste, los medicamentos que inhiben las enzimas microsomales hepáticas (por ejemplo, los corticosteroides, los antidepresivos tricíclicos o alopurinol) ocasionan una conversión lenta de ciclofosfamida en sus metabolitos y, por lo tanto, condicionan efectos terapéuticos y tóxicos reducidos¹⁷.

Ciclofosfamida reduce la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática y puede derivar en bloqueo neuromuscular prolongado cuando se administra simultáneamente con succinilcolina^{18,19}.

Finalmente, como agente alquilante, añade un grupo alquilo (C_n+H_{2n+1}) al ADN. Une el grupo alquilo a la base guanina del ADN en el átomo de nitrógeno número 7 del anillo de imidazol. Esto interfiere con la replicación del ADN mediante la formación de reticulaciones (enlaces transversales [*cross-links*] de ADN) tanto en el mismo filamento (reticulación *intrastrand*) como en el filamento opuesto (reticulación *interstrand*).

Mecanismo de acción

El efecto principal de ciclofosfamida es mediado por su metabolito de fosforamida mostaza. Este metabolito solo se forma en células con bajos niveles de ALDH. La fosforamida mostaza forma reticulaciones de ADN entre, y por dentro de ambas hebras y dentro de las hebras de ADN en la posición guanina N-7 (conocidas como enlace transversal [*crosslinkage*] interfilamentoso e intrafilamentoso, respectivamente). Esto es irreversible y deriva en apoptosis celular²⁰.

Ciclofosfamida presenta niveles relativamente bajos de toxicidad quimioterapéutica típica cuando la ALDH se en-

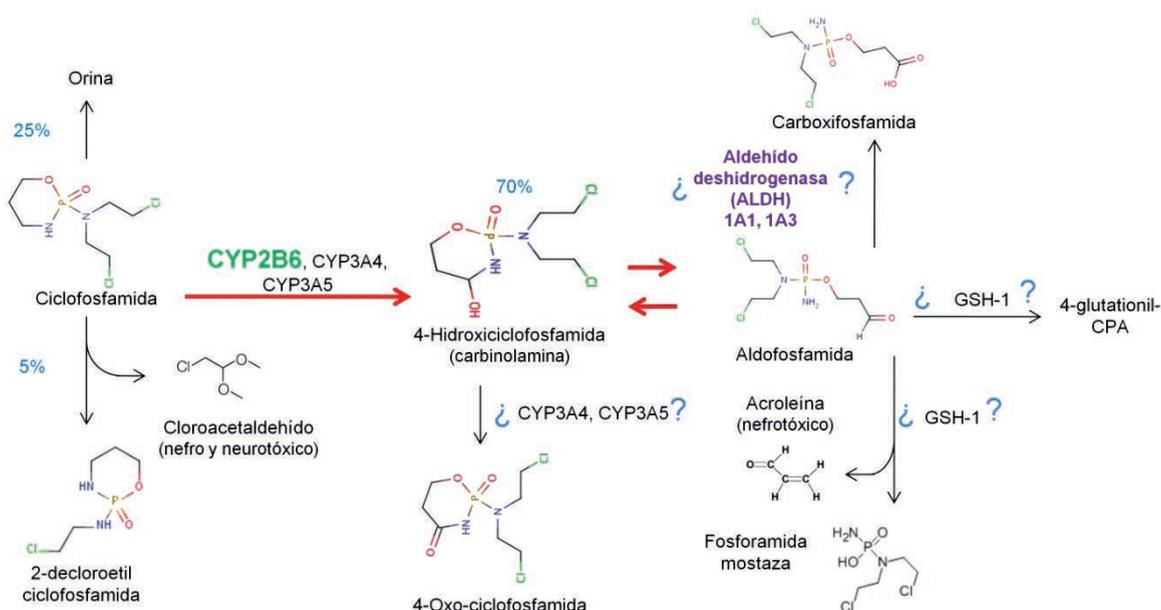


Figura 2 CYP2B6 y el metabolismo de ciclofosfamida. Los porcentajes en azul indican los desechos o el porcentaje de generación del metabolito en cuestión. Se ha sugerido en la figura que algunos citocromos P450, así como el glutatión 1 y las ALDH 1A1 y 1A3 pudieran intervenir en la generación de metabolitos por la presencia de los mismos en estudios de expresión proteica. 4-glutacionil-CPA: 4-glutacionil-ciclofosfamida. Adaptado por Tamayo-Chuc a partir de McDonald et al., 2003; McCune et al., 2006 y Emadi A et al., 2009.

cuentra presente en concentraciones relativamente altas en las células madre de la médula ósea, el hígado y el epitelio intestinal. Las enzimas ALDH protegen estos tejidos proliferantemente activos contra los efectos tóxicos de fosforamida mostaza y acroleína convirtiendo la aldofosfamida en carboxifosfamida, lo cual impide la formación de metabolitos tóxicos y acroleína²¹. Ciclofosfamida induce efectos inmunomoduladores beneficiosos en la inmunoterapia adaptativa. Los mecanismos sugeridos incluyen²²:

1. Eliminación de las células T-reguladoras (células T CD4+CD25+) en hospedadores sin tratamiento previo y portadores de tumores.
2. Inducción de factores de crecimiento de células T, como interferón (IFN) tipo I.
3. Injerto mejorado de células T-efectoras tumor-reactivas, eventualmente transferidas por la creación de un nicho inmunológico espacial.

En consecuencia, el precondicionamiento con ciclofosfamida de hospedadores destinatarios (de células T de donante) ha sido empleado para mejorar la inmunidad en hospedadores sin tratamiento previo y mejorar los regímenes de inmunoterapia adoptiva basada en células T, así como en estrategias de vacunación activa y para inducir la inmunidad antitumoral objetiva.

Citocromo P450

Los citocromos P450 (CYP) pertenecen a una súper familia de proteínas que contienen un cofactor heme y, por lo tanto, son hemoproteínas. Los CYP emplean una variedad de

pequeñas moléculas como sustratos y en las reacciones enzimáticas. En términos generales, las enzimas oxidasa terminales en las cadenas de transferencia de electrones son clasificadas ampliamente como sistemas que contienen P450. El término se deriva del pico espectrofotométrico a la longitud de onda máxima de absorción de la enzima (450 nm) cuando se encuentra en el estado reducido y formando un complejo con monóxido de carbono. Su presencia se ha identificado en todos los reinos de la vida —en animales, plantas, hongos, protistas, bacterias, archaea— e incluso en los virus se han identificado las enzimas CYP²³. Sin embargo, las enzimas no se han encontrado en *Escherichia coli*^{24,25}. Se conocen más de 18,000 diferentes proteínas CYP²⁶. La mayoría de los CYP requiere de una proteína asociada para ceder uno o más electrones a fin de reducir el hierro (y eventualmente el oxígeno molecular)²⁷.

CYP2B6

El citocromo P450 2B6 es una enzima que en los seres humanos es codificada por el gen *CYP2B6*. CYP2B6 es miembro del grupo de enzimas del citocromo P450. Constituye entre el 2 y el 10% del contenido total de CYP hepático y también se expresa en el cerebro^{28,29}. Junto con CYP2A6, está involucrado en el metabolismo de la nicotina, entre otras muchas sustancias. Las proteínas del citocromo P450 son monoxigenasas que catalizan diversas reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos y la síntesis del colesterol, los esteroides y otros lípidos. Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y su expresión es inducida por fenobarbital. Se sabe que la enzima metaboliza algunos xenobióticos como los fármacos antineoplásicos, ciclofosfamida e ifosfamida²⁸.

Aldehído deshidrogenasas

Las proteínas aldehído deshidrogenasas se encuentran presentes en todas las regiones subcelulares, incluido el citosol, el retículo endoplasmático, las mitocondrias y el núcleo, con presencia de algunas incluso en más de una ubicación. Las isoenzimas de la ALDH encontradas en organelos diferentes al citosol son portadoras de secuencias que hacen posible su traslocación a regiones subcelulares específicas. Después de la traslocación o la importación, las secuencias mitocondriales pueden ser eliminadas (haciendo que las proteínas maduras sean más cortas), en tanto que las señales nucleares y microsomiales permanecen intactas. La mayoría de las proteínas ALDH presentan una amplia distribución tisular y exhiben especificidad por diferentes sustratos³⁰.

Aldehído deshidrogenasa 1A1

El gen de la aldehído deshidrogenasa 1A1 (*ALDH1A1*) codifica un homotetrámero que se distribuye ubicuamente en los epitelios adultos de varios órganos, entre ellos el cerebro, el testículo, el riñón, el cristalino del ojo, la retina, el hígado y los pulmones (fig. 3). La ALDH1A1 es 1 de 3 isoenzimas citosólicas altamente conservadas que catalizan la oxidación del metabolito del retinol, retinal (retinaldehído), en ácido retinoico³¹.

Adam et al. (2012) analizaron su expresión en el SNC tanto maduro como en desarrollo, así como en 93 casos de glioblastomas primarios. Sorprendentemente, la ALDH1A1 estuvo ausente en los nichos de las células madre en las diferentes etapas de desarrollo del SNC. No obstante, la ALDH1A1 se expresó acusadamente en astrocitos maduros, coexpresando tanto proteína ácida fibrilar glial como proteína S100³².

Experimentación con ALDH1A1 en tumores cerebrales

La ALDH1A1 ha sido empleada como marcador pronóstico en una gran cantidad de tumores cerebrales³³. Asimismo, se ha estudiado su papel en la resistencia a los fármacos anti-neoplásicos. A continuación se describen los estudios más relevantes³⁴:

Zhang M., et al. (2010) examinaron la función de ALDH1A1 como una enzima neutralizante de los efectos tóxicos de 4-hidroxinonenal, que es un producto de la peroxidación lipídica estudiado en forma intensiva. En dichas pruebas, para las cuales se empleó como modelo experimental el neuroblastoma, la sobreexpresión de ALDH1A1 redujo la producción de aductos proteicos de 4-hidroxinonenal. Lo anterior induce a pensar en aplicaciones terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas por medio de la neutralización de los efectos tóxicos de 4-hidroxinonenal³⁵.

A diferencia del estudio anterior, Liu et al. (2012) evaluaron la expresión inmunohistoquímica de ALDH1 en astrocitomas de diversos grados patológicos. Al cotejarse comparativamente con muestras de tejidos normales, se observó expresión de la proteína exclusivamente en los tejidos patológicos, independientemente de otras variables (sexo, edad, tamaño del tumor). A mayor expresión, se registraron índices más bajos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión³⁶.

Schäfer et al. (2012) analizaron *in vitro* la asociación entre ALDH1A1 y la resistencia del glioblastoma multiforme—un tumor astrocitario— a temozolomida como monoterapia o en combinación con 4-dietilaminobenzaldehído, o con horquillas cortas de ARN reductoras de la expresión de ALDH1A1. La mediana de supervivencia fue de 21 meses en los pacientes con bajos niveles de expresión de ALDH1A1 y de 9.8 meses en aquellos con expresión elevada³⁷.

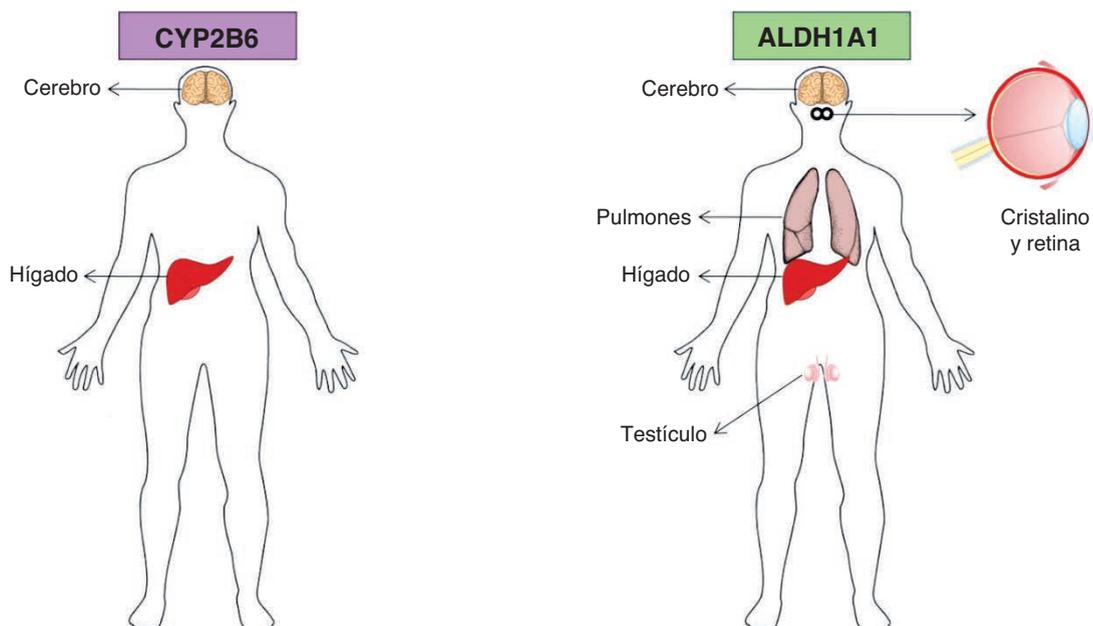


Figura 3 Sitios de expresión de CYP2B6 y ALDH1A1 en el ser humano.

Elaborado por Tamayo-Chuc a partir de Thorn et al., 2010 y Allahverdiyev et al., 2012.

ALDH1A1 posee, además de su valor predictivo, una peculiaridad como blanco terapéutico en el glioblastoma multiforme humano a través de su inhibición. El estudio concluyó que dicha enzima desempeña un papel fundamental en la resistencia generada contra temozolomida, el cual fue demostrado ampliamente en pruebas *in vitro*. Sin embargo, se sugirió complementar estas observaciones con resultados *in vivo* para comparar los métodos experimentales, así como también abrir la investigación a fin de encontrar un inhibidor específico de ALDH1A1³⁷.

Recientemente, Bouvier et al. (2013) realizaron estudios con tumores fibrosos solitarios y hemangiopericitomas de las meninges comparándolos con meningiomas y sarcomas sinoviales (estos 2 últimos, sarcomas de partes blandas). El método empleado fue la cuantificación de la expresión por medio de inmunoensayos con anticuerpos anti-ALDH. Se demostró que la expresión a nivel del ARNm de ALDH1A1 fue superior en los tumores fibrosos solitarios/hemangiopericitomas de las meninges en comparación con los sarcomas de partes blandas³⁸.

Aunado a lo anterior, ALDH1A1 fue calificada en este estudio como un marcador inmunohistoquímico eficaz para el diagnóstico de los tumores fibrosos solitarios (sensibilidad = 84%, especificidad = 98.8%) y los hemangiopericitomas de las meninges (sensibilidad = 84.5%, especificidad = 98.7%). Asimismo, se remarca la cualidad diagnóstica complementaria que la enzima posee con CD34. Es importante destacar que el anticuerpo empleado en este modelo experimental podría no ser del todo específico a la isoforma ALDH1A1, aunque los autores concuerdan con Schäfer et al. (2012) sobre la pertinencia de su inhibición como estrategia terapéutica³⁸.

Meduloblastoma y mecanismos de resistencia

Como mayor antecedente experimental de la resistencia farmacológica del meduloblastoma a ciclofosfamida, se tienen las investigaciones de Friedman et al. (1992). Empleando una línea celular de meduloblastoma humano denominada Daoy 4-HCR, la cual es 6 veces más resistente al metabolito 4-hidroperoxiciclofosfamida que la línea Daoy ordinaria (esta es solo 2 veces resistente), el equipo de investigación midió la expresión de ALDH —sin especificar isoforma alguna—, la actividad de la glutatión-S-transferasa y el contenido de glutatión³⁹.

La citotoxicidad de fenilceticiclofosfamida, que es un análogo del fármaco no metabolizable por ALDH, permitió vincular el papel de ALDH con la resistencia farmacológica a 4-hidroperoxiciclofosfamida. Los resultados de las mediciones de la actividad de ALDH mostraron un incremento significativo ($P < 0.05$) pero pequeño en la línea celular cotejada en comparación con la línea celular Daoy original³⁹.

Analizando en conjunto las enzimas cuantificadas, los investigadores caracterizaron mecanismos de resistencia con 3 patrones distintos: el primer patrón, niveles elevados de ALDH; el segundo, niveles elevados de glutatión; y un tercer patrón que no se definió en ese momento. El estudio incitó en su tiempo a seguir investigando los múltiples mecanismos de resistencia a fin de poder caracterizarlos más ampliamente³⁹.

Discusión

En el presente artículo de revisión nos hemos adentrado en la línea de investigación de los tumores del SNC y, más específicamente en el meduloblastoma, con la finalidad de reafirmar documentalmente el papel decisivo de la isoforma enzimática ALDH1A1. También se destaca el papel del citocromo P450 2B6, el cual se ve involucrado en menor grado en el metabolismo de ciclofosfamida e ifosfamida.

El tratamiento del meduloblastoma se mantiene como un reto difícil. La mayoría de los pacientes con este tipo de tumor fallecen por una enfermedad progresiva tras el fracaso de la intervención quirúrgica y radioterapéutica. Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que una proporción significativa de dichos pacientes también desarrolla el tumor progresivamente. Por lo tanto, la identificación de los mecanismos de resistencia farmacológica y el desarrollo de estrategias para confrontar este obstáculo serán los objetivos primordiales del día de mañana.

No se debe olvidar la justificación más importante, la cual consiste en tratar de estudiar los mecanismos directos de resistencia farmacológica a fin de encontrar alternativas terapéuticas más eficaces para los pacientes, objetivo principal de la investigación biomédica actual y futura.

Conclusión

La ALDH1A1 ha demostrado un papel pronóstico en los tumores del SNC y su expresión se ha vinculado con la resistencia a la terapéutica. Muchas investigaciones han demostrado que puede ser fundamental para valorar el pronóstico de ciertos tumores malignos del SNC.

Como punto de partida, los resultados de Friedman et al. (1992) demostraron en modelos experimentales que las células de meduloblastoma humano contienen niveles elevados de glutatión-S-transferasa y que es posible sensibilizarlas a 4-hidroperoxiciclofosfamida con L-butionina-S, R-sulfoximina, un hallazgo que sugiere una estrategia para mejorar la efectividad del fármaco en esta enfermedad. Sin embargo, al menos 2 mecanismos adicionales de resistencia (ALDH elevada y un mecanismo previamente no definido) también parecen desempeñar un papel fundamental en la resistencia a 4-hidroperoxiciclofosfamida en algunas líneas celulares. No hay nada concluyente con respecto a un mecanismo lineal de resistencia, de modo que se requerirán nuevos estudios que revitalicen la importancia de la investigación al respecto.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para la realización del presente artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Bikfalvi A. Angiogenèse tumorale. *Bull Cancer*. 2003; 90:449-58.
2. Boticario-Boticario C, Cascales-Angosto M. Hipoxia y cáncer. *An R Acad Nac Farm*. 2010;76:379-408.
3. Brahim-Horn C, Pouyssegur J. Harnessing the hypoxia-inducible factor in cancer and ischemic disease. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:450-7.
4. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high anaerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004;4:891-9.
5. Brahim-Horn MC, Pouyssegur J. HIF at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 8):1055-7.
6. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol*. 2004;5:209-18.
7. Shanafelt TD, Lin T, Geyer SM, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109:2291-8.
8. Young SD, Whissell M, Noble JC, et al. Phase II clinical trials results involving treatment with low-dose daily oral cyclophosphamide, weekly vinblastine, and rofecoxib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2006;12:3092-8.
9. Nicolini A, Mancini P, Ferrari P, et al. Oral low-dose cyclophosphamide in metastatic hormone refractory prostate cancer (MHRPC). *Biomed Pharmacother*. 2004;58:447-50.
10. Nelius T, Klatter T, de Riese W, et al. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol*. 2010;27:363-7.
11. Cohen JL, Jao JY. Enzymatic basis of cyclophosphamide activation by hepatic microsomes of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970;174:206-10.
12. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101:2043-8.
13. McCune JS, Adams D, Homans AC, et al. Cyclophosphamide Disposition in an Aneuploid Child. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:99-104.
14. Boddy AV, Yule SM. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:291-304.
15. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet*. 1971;1:912.
16. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002;61:1495-501.
17. Donelli MG, Bartosek I, Guaitani A, et al. Importance of pharmacokinetic studies on cyclophosphamide (NSC-26271) in understanding its cytotoxic effect. *Cancer Treat Rep*. 1976;60:395-401.
18. Koseoqlu V, Chiang J, Chan KW. Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:1367-8.
19. Vigouroux D, Voltaire L. Prolonged neuromuscular block induced by mivacurium in a patient treated with cyclophosphamide. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995;14:508-10.
20. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*. 1992;6:163-73.
21. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin*. 2009;6:638-47.
22. Sistigu A, Viaud S, Chaput N, et al. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol*. 2011;33:369-83.
23. Lamb DC, Lei L, Warrilow AG, et al. The first virally encoded cytochrome p450. *J Virol*. 2009;83:8266-9.
24. Sigel A, Sigel H, Sigel RKO. The Ubiquitous Roles of Cytochrome P450 Proteins: Metal Ions in Life Sciences. Nueva York, NY: Wiley; 2007.
25. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2001;3:561-97.
26. Nelson DR. The Cytochrome P450 Homepage. *Human Genomics*. 2009;4:59-65.
27. Hanukoglu I. Electron Transfer Proteins of Cytochrome P450 Systems. *Adv Mol Cell Biol*. 1996;14:29-55.
28. CYP2B6 cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6 [Homo sapiens (human)]. EE.UU.: NCBI; [actualizado 1 Ene 2015; consultado 15 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1555>
29. Thorn CF, Lamba JK, Lamba V, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP2B6. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:520-3.
30. Marchitti SA, Brocker C, Stagos D, et al. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:697-720.
31. Allahverdiyev AM, Bagirova M, Oztel ON, et al. Aldehyde Dehydrogenase: Cancer and Stem Cells. En: Canuto RA, editor. *Dehydrogenases*. Croacia: InTech; 2012.
32. Adam SA, Schnell O, Pöschl J, et al. ALDH1A1 is a Marker of Astrocytic Differentiation during Brain Development and Correlates with Better Survival in Glioblastoma Patients. *Brain Pathology*. 2012; 22:788-97.
33. Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, et al. Aldehyde dehydrogenase Its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle*. 2011;10:1378-84.
34. Januchowski R, Wojtowicz K, Zabel M. The role of aldehyde dehydrogenase (ALDH) in cancer drug resistance. *Biomed Pharmacother*. 2013;67:669-80.
35. Zhang M, Shoeb M, Goswamy J, et al. Overexpression of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 Reduces Oxidation-Induced Toxicity in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *J Neurosci Res*. 2010;88:685-94.
36. Liu DY, Ren CP, Yuan XR, et al. ALDH1 expression is correlated with pathologic grade and poor clinical outcome in patients with astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1700-5.
37. Schäfer A, Teufel J, Ringel F, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1-a new mediator of resistance to temozolomide in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012;14:1452-64.
38. Bouvier C, Bertucci F, Métellus P, et al. ALDH1A1 is an immunohistochemical diagnostic marker for solitary fibrous tumours and haemangiopericytomas of the meninges emerging from gene profiling study. *Acta Neuropathol Communications*. 2013;1:10.
39. Friedman HS, Colvin OM, Kaufmann SH, et al. Cyclophosphamide resistance in medulloblastoma. *Cancer Res*. 1992;52:5373-8.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Propuesta de un modelo de análisis del maltrato en la relación médico-paciente

Humberto Bautista-Rodríguez^{a,*} y Guillermo Rafael Cantú Quintanilla^b

^a *Coordinador de Psico-Oncología. Presidente del Comité de Bioética Hospitalaria, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México*

^b *Profesor Investigador en la Escuela de Medicina. Coordinador Académico de la Especialidad y Maestría en Bioética de la Universidad Panamericana, México, D.F., México*

PALABRAS CLAVE

Análisis;
Maltrato;
Relación;
Médico-paciente;
Declaraciones;
Códigos

KEYWORDS

Analysis;
Abuse;
Relationship;
Physician-Patient;
Statements;
Codes

Resumen Se presenta una propuesta para un modelo de análisis acerca del concepto de “maltrato” que se registra en forma de queja contra el personal sanitario. Dicho modelo pretende examinar el maltrato que tiene lugar en el contexto de la relación médico-paciente a la luz de Declaraciones, Códigos y Artículos no vinculantes al Código civil que no están siendo respetados por un problema creciente de maltrato que se ha desarrollado entre el personal sanitario. La propuesta tiene como finalidad apoyar a las unidades médicas, y en específico a los comités de bioética hospitalaria de las mismas, para hacer de su conocimiento lo que se está omitiendo: respetar ante dichas quejas derivadas de la actuación del personal médico.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Proposal for a physician-patient-abuse model of analysis

Abstract A model of analysis of the concept of “abuse”, filed as a complaint against health care personnel, is proposed. This model attempts to examine the abuse that takes place in the Physician-Patient relationship setting under the light of non-Civil Code binding Declarations, Codes and Articles that are not being respected due to a growing problem of abuse developing among health care personnel. The proposal aims to support medical units, and especially their Hospital Bioethics Committees, in order to make them aware of rights that are not being respected with regard to these complaints resulting from medical actions.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

*Autor para correspondencia: Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc y Eje 3 Sur. Col. Roma Sur, México D.F., México. Teléfono: (55) 5627-6900, ext. 22778. Correo electrónico: Humberto@psicooncologia.com.mx (H. Bautista-Rodríguez).

Introducción

En la actualidad se ha observado un incremento en la literatura que analiza tanto la actuación del personal médico como la relación médico-paciente. Se han incorporado conceptos y temas como el “maltrato”, el cual se puede manifestar en la manera de actuar de las personas, pero en especial en las interacciones médico-médico, médico-paciente y paciente-médico. En vista de la importancia de las relaciones entre este último binomio se han desarrollado tanto la “Carta de los Derechos Generales de las Pacientes y los Pacientes” como la “Carta de los Derechos Generales de las Médicas y los Médicos”, de las cuales la primera fue presentada en diciembre de 2011 en el marco de la Cruzada Nacional por la Calidad de los Servicios de Salud, una propuesta para mejorar la calidad de los servicios de salud “abatiendo las desigualdades entre entidades, instituciones y niveles de atención, lo que implica entre otros aspectos, garantizar un trato digno a los usuarios, proporcionarles información completa y una atención oportuna. Por ello, el Programa Nacional de Salud destaca la importancia del respeto a los derechos de las pacientes y los pacientes, fomentando una cultura de servicio orientada a satisfacer sus demandas, lo que entraña respetar su dignidad y autonomía, garantizar la confidencialidad de la información generada en la relación médico-paciente y brindar una atención que minimice los múltiples puntos de espera”¹. Por su parte, la Carta de los Derechos Generales de las Médicas y los Médicos también es presentada ese mismo año al reconocer que existe una relación bilateral que se desarrolla de manera simultánea entre quien recibe el servicio médico y quien lo presta, y que tales derechos “tienen como propósito hacer explícitos los principios básicos en los cuales se sustenta la práctica médica, reflejo, en cierta forma, del ejercicio irrestricto de la libertad profesional de quienes brindan servicios de atención médica, los cuales constituyen prerrogativas ya contempladas en ordenamientos jurídicos de aplicación general. Consecuentemente, estos derechos no pretenden confrontarse con los de los pacientes, pues ambos se vinculan con un conjunto de valores universales propios de una actividad profesional profundamente humanista como la medicina”². En estas disposiciones y cartas manifiestas se notifica que tanto el paciente como el médico son respaldados por derechos, los cuales tienen como objetivo regular la interacción para mejorar la relación entre las partes. Como es natural, dicha interacción no se encuentra exenta de fricciones, puesto que cuando se presenta un evento de roce entre ambas partes, suele ocurrir a raíz de una acción vinculada a una falta u omisión por alguna de las partes con respecto a un bien que se desea alcanzar, llegando a presentarse la posibilidad de incurrir no solo en una falta administrativa, sino también en una falta sobre la manera de actuar de una persona ante otra, faltando al compromiso moral del respeto mutuo. Aunque en la falta solo se haya omitido el cumplimiento de una pequeña parte del contrato establecido, esta forma de actuar alcanza a infligir un daño y fractura la confianza de las partes.

Desarrollo

Toda acción trae consigo una consecuencia; por mínima que sea la acción, la reacción puede ser exponencial. Una inter-

acción entre 2 personas vinculadas por una relación profesional en la cual una de las partes presta un servicio y la otra lo recibe puede ser catalogada como un contrato en el que ambas partes están sujetas a derechos y obligaciones en lo individual. Verificándose el hecho de que las 2 partes cumplan con sus obligaciones, se dará por sentado el cumplimiento del contrato, quedando concretada la prestación del servicio y legalmente establecida la relación. Sin embargo, la dinámica de la interacción en cuyo contexto se desarrolló el contrato o la relación entre sus partes, las cuales pudieron presentar fricciones o problemas ocasionales, no se encuentra vinculada a ningún artículo, código o declaración contenidos en el contrato ni está vinculada a Códigos civiles, específicamente en lo que se refiere a la interacción entre las partes y el desenvolvimiento de la misma. Por ejemplo, se puede generar una relación médico-paciente en la cual el primero atiende al segundo prestando todo el servicio de salud que le corresponde, cumpliendo con las directrices de la práctica clínica-médica y aplicando lo que Pellegrino y Thomas llaman el *Telos* de la medicina³, lo cual no es sino el bien del paciente, y acerca del cual señalan: “Ese bien [del paciente] es una idea compleja que incluye diversos bienes en una jerarquía ascendente: 1) el bien médico, que consiste en el restablecimiento de las funciones fisiológicas y del equilibrio emocional; 2) el bien definido por el paciente, a partir de lo que este percibe como su propio bien; 3) lo que es bueno para los seres humanos como humanos y como miembros de la comunidad de los seres humanos, y 4) lo que es bueno para los seres humanos como seres espirituales”³. Con esto se busca el bienestar holístico del paciente, para lo cual el profesional de la salud debe cuidar que se respete su integridad y su dignidad en el proceso terapéutico, buscando el mejor bien sustentado para cada paciente en particular. Aunque dicho bien consista en la aplicación de medidas paliativas sobre un padecimiento avanzado con limitaciones en el abordaje médico-terapéutico, no por eso debe limitarse el abordaje humano-terapéutico, el cual proporciona un bienestar que continuará latente aunque el tratamiento médico se vea limitado, debido a que este siempre otorga un beneficio a pesar de cualquier circunstancia. Pero ante tales circunstancias y el peso que recae en el trato de las partes, en el contexto del abordaje humano sobre una persona-paciente que se encuentra en estado de vulnerabilidad médica, física y emocional, es posible que el médico se vea impedido de otorgar al paciente el tratamiento que este solicita cuando esto implique incurrir en distanasia o eutanasia, según sea el caso, en razón de los requerimientos expresados por el paciente; en cambio, sí se podrán proporcionar tratamientos con fines de ortotanasia. Pero tanto la negativa del médico para realizar la acción propuesta por el paciente como la forma de comunicárselo puede ser interpretada-integrada por el paciente como un mecanismo de evitación con respecto a su persona y su trato, lo cual a su vez puede ser traducido por este como “falta de respeto a su voluntad”, a pesar de que su voluntad involucre medidas autolesivas activas o pasivas enfocadas y dirigidas a atentar en contra de su persona. Ante la negativa a proceder con el abordaje médico-terapéutico que el paciente propone, este último puede presentar una queja bajo el concepto de maltrato, entendiendo dicho término como “tratar mal a alguien de palabra u obra”; y “menospreciar, echar a perder”⁴. Aunque la conducta médica

haya estado centrada en el *Telos* de la medicina³ y en la búsqueda de proporcionar el máximo beneficio al paciente, al negar la aplicación del abordaje exigido, el paciente se encuentra en su derecho de interponer y levanta una queja amparado por el artículo 10 de la Carta de los Derechos Generales de las Pacientes y los Pacientes, el cual señala que “la paciente o el paciente tiene derecho a ser escuchado y recibir respuesta por la instancia correspondiente cuando se inconforme por la atención médica recibida de servidores públicos o privados. Así mismo, tiene derecho a disponer de vías alternas a las judiciales para tratar de resolver un conflicto con el personal de salud”¹. Es entonces cuando este tipo de queja debe ser analizada en toda unidad médica del ámbito público o privado, y el análisis debe ser llevado a cabo por un grupo de profesionales de la salud (física-mental), de preferencia con formación en bioética, para que así se analice la situación bajo los mejores criterios del proceder biomédico con el paciente y se otorgue una respuesta a la parte quejosa dando cumplimiento al artículo 3.º de la Carta de los Derechos Generales de las Pacientes y los Pacientes, el cual estipula que “la paciente o el paciente tienen derecho a que se les brinde información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento; se exprese siempre en forma clara y comprensible; se brinde con oportunidad con el fin de favorecer el conocimiento pleno del estado de salud del paciente y sea siempre veraz, ajustada a la realidad”¹, esto con el propósito de apoyar la mejor decisión en beneficio de ambas partes. Cuando la actuación del médico haya sido correcta, se procederá a notificar la resolución tanto al médico como al paciente afectado.

Pero cuando en la conducta médica se está incurriendo en un acto en que se comete una acción no justificada y como consecuencia puede ser entendida e integrada como ofensa hacia el paciente aunque en la acción se esté cumpliendo con el cometido de atender argumentando que el servicio fue prestado, si se llega a producir un daño, este puede ser interpretado como maltrato, como se manifiesta en el Código de la Asociación Médica Americana: “La vida de un enfermo puede ser acortada no solo por los actos, sino también por las palabras o maneras de un sistema”⁵. Es decir, en la negativa a administrar un tratamiento exigido por el paciente cuyos fines son eutanasicos o distanásicos, el profesional de la salud, al presentar sus argumentos, puede manifestar cierta contratrasferencia hacia el paciente y tratar de emplear métodos y discursos enfocados a modificar el tipo de pensamiento o la acción solicitada, pero la forma de efectuar la notificación puede estar cargada con ideas subjetivas que afectarán el proceso de comunicación emisor-receptor. Es aquí donde el paciente puede presentar sus argumentos sobre maltrato denunciando al personal sanitario.

Ante este proceder médico con el paciente, cuando se presta un servicio pero además se presenta el fenómeno de maltrato, se procede a analizar este tipo de conducta a la luz de las Declaraciones, Códigos y Artículos No Vinculantes a Códigos civiles (pero no por ello menos importantes, puesto que delimitan la conducta y el buen proceder en la relación médico-paciente). En el binomio médico-paciente, al ser esta una relación en la cual una de las partes se encuentra en condiciones de vulnerabilidad, el maltrato puede ser interpretado como una acción motivada por el *dolo*. Aquí es necesario aclarar que el presente análisis se centra exclusi-

vamente en el maltrato sin evidencia física, es decir, sin presencia de agresión o lesión de carácter corpóreo, sino más bien en el maltrato de naturaleza moral.

Analizado a la luz de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el maltrato afecta derechos consagrados en el primer artículo de dicha declaración, el cual a la letra dice que “todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos y, dotados como están de razón y conciencia, deben comportarse fraternalmente los unos con los otros”⁶. Al maltratar a una persona no se está haciendo valer el derecho que tiene como persona, de modo que con este hecho se está incurriendo en una falta contra la humanidad misma. Pero el análisis de este concepto se ve mucho más afectado debido a que al examinar la queja en cuestión a la luz de la Carta de los Derechos Generales de los Pacientes se encuentra que, en primera instancia, se ha afectado el Artículo número 2 de la Carta, el cual habla del derecho a recibir un trato digno y respetuoso y específica: “La paciente o el paciente tiene derecho a que el médico, la enfermera y el personal que le brinden atención médica se identifiquen y le otorguen un trato digno, con respeto a sus convicciones personales y morales, principalmente las relacionadas con sus condiciones socioculturales, de género, de pudor y a su intimidad, cualquiera que sea el padecimiento que presente, y se haga extensivo a los familiares o acompañantes”⁷. Dicho artículo es amparado por la Ley General de Salud en los Artículos 51 y 83, así como por el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica en sus Artículos 25 y 48. Aun si en la queja interpuesta no se especifica a qué tipo de maltrato fue acreedor el paciente, es decir, si dicho maltrato fue de carácter verbal, físico o psicológico, al no haber obedecido el Artículo 2 de la Carta a los Derechos Generales del Paciente, el personal de salud dejó de respetar los estándares de trato social especificados en el Código de Conducta del Personal de Salud dictaminado en el año 2002, el cual establece que el comportamiento de los profesionales de la salud en su relación con los pacientes y familiares “debe de ser profesional, amable, personalizado y respetuoso hacia los pacientes, con un trato digno y considerado respecto a la condición sociocultural de los pacientes, de sus convicciones personales y morales”⁸. Tampoco se respetó el Artículo 6 del Capítulo II del Código de Bioética del Personal de Salud, el cual hace referencia a la Conducta Bioética en la Prestación de Servicios de Salud y especifica que “la población sana o enferma merece recibir del personal que presta atención a la salud lo mejor de sus conocimientos y destrezas en su beneficio, con interés genuino de mantener su salud y bienestar, y un trato amable, respetuoso, prudente y tolerante”⁸. También se incumplió el Artículo 8 del mismo capítulo, el cual especifica que “la actitud del equipo de salud debe mantener e incrementar la confianza de los individuos a su cargo, especialmente de los pacientes y personal que los asiste, puesto que el humanitarismo con el que se preste la atención al enfermo contribuye directamente a su estabilización, recuperación o rehabilitación”⁹. Finalmente, tampoco se obedeció el Artículo 13 del Capítulo III del mismo código, el cual lleva como título “El Enfermo como Centro de Interés de la Bioética” y puntualiza que “los enfermos son personas que padecen trastornos que alteran su estado físico, emocional y social, lo que

Tabla 1 Cuadro maltrato

Maltrato	Art.
Derechos Humanos	1
Derechos Generales de los Pacientes	2
Código Bioética Personal Sanitario	6, 8 y 13
Código Conducta Personal Sanitario	1
Total de faltas bioéticas	6

los hace particularmente vulnerables, por lo que deben recibir un trato de consideración, amabilidad y respeto”⁹.

Resultados

Al realizar el análisis sobre el concepto de maltrato y cotejarlo con Declaraciones, Códigos y Artículos de índole No Vinculante que se ven afectados por dicho concepto en el contexto de la relación médico-paciente, se encontró que se ven afectados en total 6 artículos contenidos en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, en la Carta a los Derechos Generales de las Pacientes y los Pacientes, en el Código de Bioética del Personal Sanitario y en el Código de Conducta del Personal Sanitario (tabla 1).

Conclusión

En conclusión, el maltrato infligido por un médico a un paciente deriva en la inobservancia de un total de 6 artículos provenientes de Códigos y Declaraciones No Vinculantes.

Ante este tipo de conocimiento, si la acción está encaminada a hacer un bien (la atención médica), pero la forma en la cual se está prestando dicha atención no es la óptima y es interpretada por el paciente como una forma de maltrato, el proceder médico está dejando automáticamente de respetar 6 artículos no vinculantes que protegen al paciente y se está infligiendo un *daño* en forma directa. Aunque se esté persiguiendo el beneficio del paciente al negar la aplicación de un tratamiento con fines distintos a la ortotanasia, si dicho proceder es interpretado por el paciente como una acción contraria a sus necesidades y su bien, pero la forma en la que se realiza la notificación de la negativa es mediante un procedimiento no coercitivo-punitivo, se estará respetando en todo momento al paciente aunque no se lleve a cabo la acción solicitada. El paciente podrá ser notificado después de los motivos por los cuales su requerimiento no es viable y que el proceder médico fue adecuado y apegado a los principios del *Telos* de la medicina³ buscando su máximo beneficio.

Referencias

1. Carta de Derechos Generales de las Pacientes y los Pacientes, 2011.
2. Carta de Derechos Generales de las Médicas y los Médicos, 2011.
3. “The Virtues, 58” en Ferrer J, Álvarez J. Para fundamentar la bioética, teorías y paradigmas de una bioética contemporánea. Brasil: Ediciones Loyola; p. 179-200.
4. Diccionario de Real Academia Española, 2013.
5. Código de Ética. Asociación Médica Americana.
6. Declaración Universal de los Derechos Humanos.
7. Carta Derechos Generales de los Pacientes.
8. Código de Conducta del Personal de Salud dictaminado en 2002.
9. Código de Bioética del Personal de Salud dictaminado en 2002.



CASO CLÍNICO

Osteosarcoma y embarazo

Carla María Vallejo Narváez^{a,*}, Francisco Javier Ochoa Carrillo^c,
Jesús Carlos Briones Garduño^b, José Antonio Viruez Soto^a y Froilán Torrez Morales^a

^a Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Jefatura de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^c Médico Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE
Osteosarcoma;
Embarazo

Resumen El osteosarcoma es el segundo tumor óseo maligno primario más frecuente después del mieloma múltiple y representa aproximadamente el 20% de todos los sarcomas óseos. La supervivencia de los pacientes con sarcoma óseo ha mejorado en forma espectacular en los últimos 30 años. Antes de la era de la quimioterapia, entre el 80 y el 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían a causa de su enfermedad.

Presentamos el caso de una paciente primigesta de 18 años que cursaba con un embarazo simple de 18.1 semanas cuando fue diagnosticada con osteosarcoma osteoblástico con evidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial. En vista de su embarazo en curso en el momento del diagnóstico no se inició quimioterapia, motivo por el cual presentó una evolución tórpida y falleció 3 meses después de su diagnóstico.

Cuando el osteosarcoma se manifiesta durante el embarazo, no se recomienda interrumpir la gestación después del primer trimestre, pero sí la extirpación quirúrgica en el momento del diagnóstico, dejando para después del parto el inicio de la quimio y radioterapia, puesto que su uso durante el embarazo no modifica el pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, el rápido desenlace fatal de este caso nos hace reflexionar que es de vital importancia documentar casos tan raros como los osteosarcomas asociados al embarazo, ya que esto permitirá establecer el pronóstico de esta enfermedad durante el mismo, así como la terapéutica más adecuada para su manejo.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: carvallejo8@gmail.com (C.M. Vallejo Narváez).

KEYWORDSOsteosarcoma;
pregnancy**Osteosarcoma and pregnancy**

Abstract Osteosarcoma is the second most frequent malignant bone primary tumor after multiple myeloma, and it accounts for approximately 20% of all bone sarcomas. Survival of bone sarcoma patients has improved remarkably in the past 30 years. Before the chemotherapy era, 80% to 90% of patients with osteosarcoma developed distant metastases and died due to their disease.

The case is presented of an 18-year-old primigravida patient who was 18.1 weeks pregnant when she was diagnosed with osteoblastic osteosarcoma, with evidence of distant metastases at initial diagnosis. Due to her pregnancy at the time of diagnosis, she was not started on chemotherapy and, consequently, she showed a torpid evolution and died 3 months after her diagnosis.

When osteosarcoma is detected during pregnancy, interruption of gestation is not recommended after the first trimester, but rather surgical removal at the time of diagnosis, and leaving the start of chemo- and radiotherapy for after birth, since the use of these during pregnancy does not modify the prognosis of the disease.

However, the rapid fatal outcome of this case leads us to think that documenting cases as rare as osteosarcoma associated with pregnancy is of utmost importance, since this will allow for prognosis of this disease during pregnancy, as well as the most appropriate therapeutic approach for its management to be established.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

El osteosarcoma es el segundo tumor óseo maligno primario más frecuente después del mieloma múltiple y representa aproximadamente el 20% de todos los sarcomas óseos¹.

En México se presentan aproximadamente 300 casos por año, la mayoría de ellos entre los 2 y los 30 años y es la segunda causa de cáncer en pacientes de entre 10 y 14 años. Se ubica entre el quinto y el sexto lugar en frecuencia con respecto a todos los tipos de cáncer pediátrico y afecta significativamente el desarrollo psico-emocional de quienes lo padecen. Las consecuencias de un diagnóstico tardío pueden ser pérdida de extremidades o incluso la muerte².

Los pacientes en la segunda década de la vida son los más afectados y existe una incidencia ligeramente superior en el género masculino con una relación de 1.3 a 1 frente al femenino. Este tipo de tumores se presenta en cualquier estructura ósea del organismo pero son más frecuentes en el esqueleto apendicular, y en el 50% de los pacientes se localizan en las zonas metafisiarias cercanas a la rodilla^{3,4}.

El cuadro clínico de esta enfermedad suele ser de comienzo insidioso, con dolor que se incrementa paulatinamente y llega a ser intenso en horarios nocturnos y en reposo. A medida que avanza la enfermedad, se aprecia un aumento en el volumen de la zona afectada, la cual presenta una consistencia dura y se adhiere a planos profundos. En estadios más avanzados, se detecta anemia, astenia y anorexia, entre otros síntomas y signos generales. Los sitios de mayor incidencia de metástasis son los pulmones y hueso^{4,5}.

El primer estudio que se ha de realizar ante la sospecha de un tumor óseo debe ser una radiografía de la zona afectada. Las características generales de un osteosarcoma central convencional incluyen una destrucción del patrón

trabecular normal con márgenes no delimitados y ausencia de respuesta ósea endóstica (lesión lítica). El hueso afectado suele presentar zonas mixtas (radiolúcidas y radiopacas) con reacción perióstica, elevación de la cortical y formación del triángulo de Codman. En un 70% de casos se puede predecir un diagnóstico histológico correcto correlacionando las imágenes con las características clínicas y la localización del tumor. Sin embargo, ninguna imagen radiológica es patognomónica; por tal motivo es fundamental el diagnóstico histológico (biopsia)⁵.

Los diagnósticos diferenciales incluyen otros tumores óseos malignos (sarcoma de Ewing, linfoma y metástasis), tumores óseos benignos (osteoblastoma, osteoma osteoide, condroblastoma, tumor de células gigantes y osteocondroma) y enfermedades no neoplásicas como osteomielitis, granuloma eosinófilo, displasia fibrosa y quiste óseo aneurismático⁶.

La esperanza de vida de este tipo de pacientes está estrechamente relacionada con su diagnóstico temprano, el tipo histológico y los métodos de tratamiento empleados en el enfermo.

Los datos estadísticos relativos a los osteosarcomas indican una supervivencia del 20% en los pacientes tratados con cirugía, en tanto que en los casos tratados con cirugía y quimioterapia esta es del 60 al 80%. El pronóstico en los pacientes con metástasis pulmonar es precario y la supervivencia es de no más de 5 años tras el diagnóstico inicial⁷.

La supervivencia de los pacientes con sarcoma óseo ha mejorado de manera espectacular en los últimos 30 años gracias a los avances en la quimioterapia antineoplásica. Antes de la era de la quimioterapia eficaz, entre el 80 y el 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían a causa de su enfermedad a

pesar de lograr el control local del tumor. Este mal pronóstico se debía a que la mayoría de los enfermos presentaba metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico de la lesión primaria⁸. La introducción de la quimioterapia adyuvante tiene una importancia primordial en la erradicación de dichas micrometástasis (metástasis no evidentes) y ha derivado en una mejoría sustancial en la supervivencia de los pacientes⁶.

Caso clínico

Se trata de una paciente primigrávida de 18 años que cursaba con un embarazo único de 18.1 semanas cuando inició su padecimiento, caracterizado por dolor en el miembro inferior izquierdo, motivo por el cual se indicó tratamiento ambulatorio y estudios complementarios, entre ellos radiología de miembro inferior izquierdo, tras lo cual se estableció un diagnóstico presuntivo de osteosarcoma. Acudió a consulta nuevamente por presentar un incremento en la sintomatología clínica, motivo por el cual el servicio de ortopedia decidió hospitalizarla. Tras la realización de un gammagrama óseo se concluyó que se trataba de un osteosarcoma de miembro pélvico izquierdo con probables metástasis a cráneo. Se administró tratamiento médico para controlar el dolor sin repuesta adecuada, de modo que 16 días tras su ingreso se decidió realizar una desarticulación, cuya biopsia reveló un osteosarcoma osteoblástico (figs. 1-3).

Durante el posoperatorio tardío presentó un cuadro respiratorio caracterizado por tos productiva, lo cual motivó su ingreso hospitalario con los siguientes diagnósticos: insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía nosocomial con derrame pleural bilateral; metástasis pulmonares y cerebrales de probable osteosarcoma primario; posoperatorio tardío de desarticulación de extremidad inferior izquierda secundaria a probable osteosarcoma de fémur; embarazo de 24 semanas por ultrasonido del segundo trimestre. Se administraron antimicrobianos por 10 días, logrando una mejoría clínica y paraclínica del cuadro de neumonía. Entonces se efectuó una reunión multidisciplinaria entre los servicios de oncología, traumatología, medicina materno-fetal y terapia intensiva ginecológica como servicio tratante y, en vista del diagnóstico sugestivo de osteosarcoma en etapa III, se decidió iniciar un tratamiento sistémico paliativo a base de doxorubicina/cisplatino. Sin embargo, 3 días tras dicha reunión, la paciente presentó un episodio de hematemesis masiva y falleció en consecuencia (figs. 4 y 5).

Discusión

En el embarazo, las neoplasias pueden presentar un crecimiento acelerado a medida que la edad promedio de las embarazadas es mayor, lo cual puede afectar la tasa de crecimiento y la sintomatología de algunos tumores⁹.

La incidencia reportada de neoplasias malignas durante el embarazo es de 1 por cada 1,000 gestaciones y el tipo de neoplasia se relaciona con la edad reproductiva de la mujer. Por su incidencia, las más frecuentes son: cáncer de mama (26%), cáncer cervicouterino (26%), leucemia (15%), linfoma (10%), melanoma (8%), cáncer de tiroides (4%) y otras



Figura 1 Radiografía de fémur: imagen radiopaca expansiva heterogénea, ubicada en la porción distal de la diáfisis y epífisis femoral izquierda, no pudiéndose observar su extensión inferior por proyección. Dicha lesión condiciona adelgazamiento y esclerosis cortical con infiltración de partes blandas.

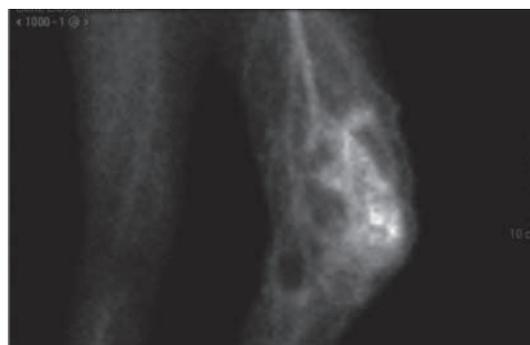


Figura 2 Gammagrama óseo: hipercaptación heterogénea y ávida del fármaco en rodilla izquierda.

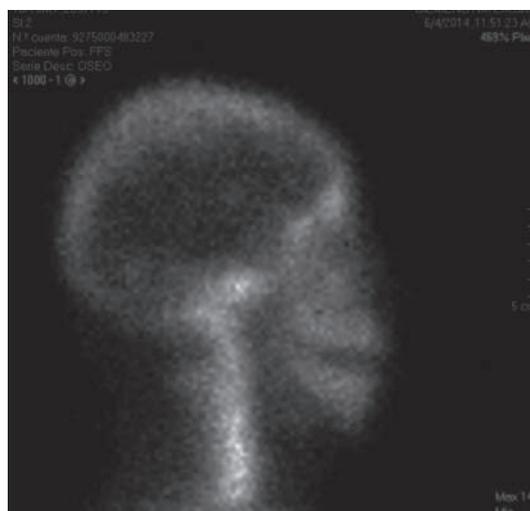


Figura 3 Gammagrama óseo: hipercaptación del fármaco en base de cráneo, hueso frontal y cuerpos vertebrales cervicales.

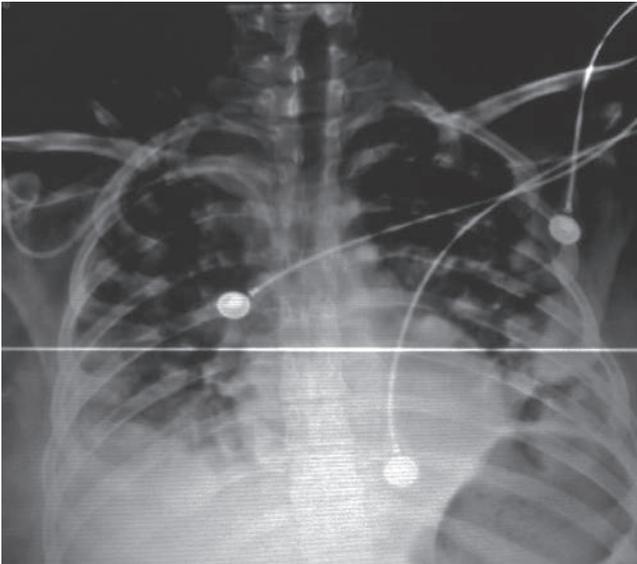


Figura 4 Radiografía de tórax posteroanterior: múltiples imágenes radiopacas nodulares distribuidas en ambos hemitórax con predominio en segmentos inferiores, asociadas a prominencia de aspecto nodular de hilio derecho relacionada con infiltración secundaria. Consolidado neumónico bibasal con escaso derrame pleural. Imágenes blásticas, igualmente de aspecto secundario en tercio medio de clavículas.

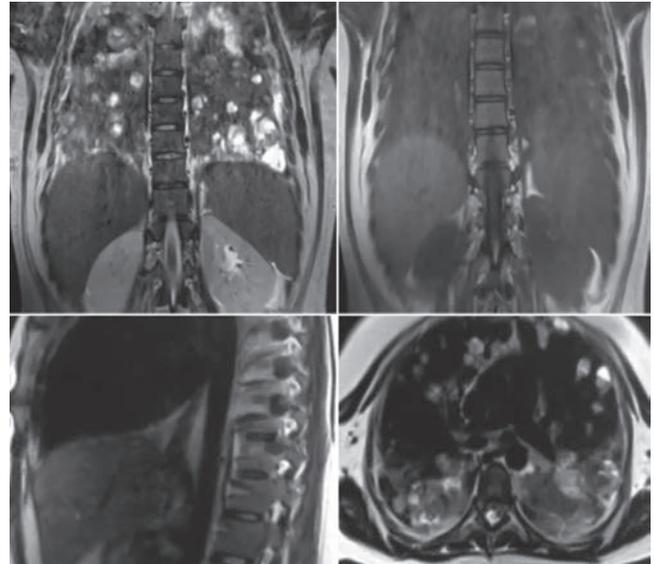


Figura 5 Resonancia magnética de tórax en cortes coronal T1 y T2, sagital T2 y axial T2: se observan múltiples e incontables imágenes redondeadas intraparenquimatosas de alto grado de celularidad y aspecto infiltrativo que predominan en la disposición subpleural. De la misma manera, en la proyección sagital se observa imagen de infiltración secundaria en el pedículo del cuerpo vertebral.

neoplasias (11%)¹⁰. Dentro de este último rubro que corresponde al 11% se encuentran los tumores óseos y de tejidos blandos que complican el embarazo; por lo tanto, la asociación entre este tipo de neoplasias y el embarazo es extremadamente rara.

En la revisión más amplia documentada en la literatura sobre tumores óseos que complican el embarazo se reportaron 17 casos, siendo el osteosarcoma el más frecuente, seguido por el condrosarcoma y al final por los tumores de células gigantes¹¹.

En México se consignó un nuevo reporte de 2 casos de osteosarcoma de cabeza y cuello diagnosticados durante el embarazo. Dicho reporte expone 2 cuadros clínicos diferentes de la misma enfermedad. No existen registros en la bibliografía sobre osteosarcomas de cabeza y cuello relacionados con el embarazo, pero la información acerca del tratamiento de este tipo de cáncer durante el embarazo, así como la documentación de más casos podría ayudar a determinar el tratamiento y el pronóstico de este raro trastorno¹².

En caso de que el padecimiento se manifieste durante el embarazo, se recomienda no interrumpir la gestación después del primer trimestre, pero se sugiere la extirpación quirúrgica en el momento del diagnóstico, dejando el inicio de la quimio y radioterapia para después del parto, puesto que ni el uso de agentes hormonales ni la coexistencia con el embarazo modifican el pronóstico de la enfermedad¹⁰⁻¹².

En cuanto a la incidencia de metástasis de las neoplasias malignas hacia la placenta o el feto, se reporta que la transmisión vertical es muy poco frecuente. Se ha propuesto la hipótesis de diseminación hematogena, sobre todo en casos de melanoma, con afectación placentaria en el 83% de los

casos, pero con metástasis fetales concomitantes únicamente en el 6%, lo cual se debe a la protección que brinda el trofoblasto placentario¹³⁻¹⁵. Se cree que esto se encuentra subdiagnosticado, puesto que cuando existe la presencia de neoplasia maligna materna no todas las placentas se revisan histológicamente (en el caso 1 habría sido interesante dicho estudio)¹⁶⁻¹⁸.

Conclusiones

El osteosarcoma es un tumor óseo primario agresivo, de modo que es fundamental establecer el diagnóstico a la brevedad posible para elaborar una estrategia de manejo en un esfuerzo multidisciplinario orientado a erradicar el tumor y mejorar la calidad y la esperanza de vida de los enfermos. Es muy importante conocer las variedades de tratamiento tanto quimioterapéuticas como quirúrgicas a fin de considerar cada caso en particular, tratando de obtener el mejor resultado en función de los diferentes factores de mal pronóstico que puedan encontrarse.

Durante el embarazo, la estrategia terapéutica se modifica de manera considerable y en la actualidad se plantea la realización de la cirugía e iniciar la quimioterapia durante el puerperio. Sin embargo, en el caso que presentamos observamos cómo ese tiempo de espera influyó en forma determinante en el desenlace fatal de la paciente. Es por ello que resulta de vital trascendencia documentar casos tan raros como el osteosarcoma asociado al embarazo, ya que esto permitirá establecer tanto el pronóstico de esta enfermedad durante el embarazo como la terapéutica más adecuada para su manejo.

Referencias

1. Mirabello L, Troisi R, Savage S. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;1:22934.
2. Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer. Osteosarcoma: el cáncer de hueso más común de la edad pediátrica. Disponible en: <http://revistarayuela.nednica.org.mx/sites/default/files/Asociaci%C3%B3n.pdf>
3. Messerschmitt P, García R, AbdulKarim F, et al. Osteosarcoma: review article. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:51527.
4. Obalum D, Giwa S, Banjo A, et al. Primary bone tumours in a tertiary hospital in Nigeria: 25 year review. *Niger J Clin Pract*. 2009;12:16972.
5. Papagelopoulos P, Galanis E, Vlastou C, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics*. 2000;23:858.
6. Muscolo L, Farfalli G, Aponte L, et al. Actualización en osteosarcoma. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. Año 74, p. 85-101.
7. Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 7.ª ed. Madrid. Editorial Elsevier S.A.; 2007, p. 718-9.
8. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4666.
9. Colmenares F, Paneque ME, Fuentes Z, et al. Osteosarcoma intracraneal relacionado con el embarazo: a propósito de un caso. *AMC*. 2011;15:335-42.
10. Maxwell C, Barzilay B, Shah V, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by bone and soft tissue tumors. *Obstet Gynecol*. 2004;104:344-8.
11. Nepal P, Singh G, Singh M, et al. Osteosarcoma in pregnancy. *J Nepal Med Assoc*. 2005;44:100-1.
12. Núñez G, Castro G, Landeros A, et al. Osteosarcoma de cabeza y cuello relacionado con embarazo. Reporte de dos casos. *medigraphic*
13. Alexander A, Samlowski WE, Grossman CS. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*. 2003;21:2179-86.
14. Honore L, Brown L. Intervillous placental metastasis with maternal myeloid leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:450.
15. Baerge R, Johnson D, Moore T. Maternal melanoma metastasis to the placenta. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:508-11.
16. Berghella V, Broth R, Chapman A. Metastatic unknown primary tumor presenting in pregnancy as multiple cerebral infarcts. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1060-2.
17. Potter J, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer*. 1970;25:380-8.
18. Catlin E, Roberts J, Erana R, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *New Engl J Med*. 1999;341:85-91.



CASO CLÍNICO

Tumor de ciego, causa de intususcepción intestinal. Caso clínico

Zaira Eunice Montes-Osorio^{a,*}, José Manuel Aguilar-Priego^b
y Jorge Miguel García-Salazar^c

^a Residente Cirugía General, Departamento de Cirugía General, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla (SSEP), Puebla, México

^b Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital General Zona Norte, SSEP, Puebla, México

^c Departamento de Anatomía Patológica "Christus Muguerza", Hospital Betania, Puebla, México

PALABRAS CLAVE

Intususcepción
intestinal;
Ciego;
Invaginación
intestinal;
Colon;
Adenocarcinoma;
México

Resumen La intususcepción intestinal es la invaginación de un segmento del intestino y su mesenterio (*intussusceptum*) en la luz de un segmento intestinal adyacente (*intussusciptens*). La mayoría de los casos se presenta en niños y solo entre el 5 y el 16% ocurre en adultos. En general, la intususcepción en el adulto está relacionada con patología intestinal, y del 38 al 45% de los casos ocurre en el colon, en tanto que el 52-55% afecta al intestino delgado. Se ha reportado en la literatura que el 33-77% de los casos de intususcepción en colon se asocian a lesiones malignas. Por lo tanto, entre el 70 y el 90% de ellos requiere tratamiento definitivo, siendo la resección quirúrgica el tratamiento de elección.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 75 años con dolor abdominal, emesis, estreñimiento resistente al tratamiento y datos indicativos de irritación peritoneal. Fue sometido a laparotomía exploradora y se encontró un tumor de ciego invaginado de todo el colon ascendente, el cual se reportó como adenocarcinoma mucinoso tipo polipoide de ciego. Se practicó una hemicolectomía derecha con anastomosis ileotransversa término-terminal, la cual evolucionó favorablemente.

En conclusión, la intususcepción rara vez ocurre en los adultos, y casi la mitad de sus causas son de origen maligno. En la población infantil, realizar la reducción puede beneficiar al paciente como tratamiento, pero en los adultos se debe efectuar la resección sin reducción conservando un margen quirúrgico cuando existe la sospecha de neoplasia maligna.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Departamento de Cirugía General, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, 88 Poniente y 7 Norte, Infonavit San Pedro, Puebla C.P. 72230, México. Teléfono: (52+) 22-23-67-92-84. Correo electrónico: drzairaunice@gmail.com (Z.E. Montes-Osorio).

KEYWORDS

Intestinal
intususcepción;
Cecum;
Intestinal
invagination;
Colon;
Adenocarcinoma;
Mexico

Cecum tumor, a cause of intestinal intususception: case report

Abstract Intususception is a disorder in which a segment of the intestine and its mesentery (intussusceptum) slide into an adjacent part of the intestine (intussusciens). Most cases occur in children, with only 5-16% of them occurring in adults. Generally, adult intususception is related with bowel pathology, and 38-45% of the cases occur in the colon, whereas 52-55% affect the small intestine. In the literature, 33-77% of adult colonic intususception cases have been reported as being associated with malignant lesions. Therefore, 70% to 90% of these require definitive treatment, with surgical resection being the treatment of choice.

The case is presented of a 75 year-old man with abdominal pain, vomiting, constipation, and data consistent with peritoneal irritation. The patient underwent an exploratory laparotomy, where a cecal tumor intussuscepting in the entire ascending colon was found, which was reported to be a mucinous adenocarcinoma of the polypoid type. A right hemicolectomy with ileo-transverse end-to-end anastomosis was performed, with a favorable outcome.

In conclusion, intususception rarely occurs in adults, and nearly half of its causes are of malignant origin. In children, performing the reduction may benefit the patient as a therapeutic approach, but in adults, resection without reduction must be performed, preserving a surgical margin when malignancy is suspected.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Introducción

La intususcepción intestinal es la invaginación de un segmento del intestino y su mesenterio (*intussusceptum*) en la luz de un segmento intestinal adyacente (*intussusciens*)^{1,2}. La mayoría de los casos se presenta en niños y solo entre un 5 y un 16% ocurre en adultos en una proporción de 20:1 y representa entre el 1 y el 5% de las causas de oclusión intestinal en adultos^{3,4}. Con base en la localización del punto de inicio de la intususcepción, esta se puede clasificar como entérica, ileocólica, colocolica, colorrectal y rectorrectal^{5,6}. El dolor abdominal es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia, aunque pueden ocurrir otras manifestaciones como náusea, emesis, estreñimiento, melena o diarrea. En la exploración se encuentra una masa tumoral palpable en el abdomen^{4,7,8}. Por lo general, la intususcepción intestinal en el adulto está relacionada con patología intestinal y entre el 38 y el 45% de los casos ocurre en el colon, en tanto que entre el 52 y el 55% afecta al intestino delgado^{9,10}. En la literatura se ha reportado que del 33 al 77% de los casos de intususcepción en el colon se asocian a lesiones malignas^{2,11}. Por lo tanto, entre un 70 y un 90% de estos requieren tratamiento definitivo, siendo la resección quirúrgica el tratamiento de elección^{12,13}.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 75 años originario de Puebla, con escolaridad primaria, hipertenso desde 5 años atrás controlado con captopril 25 mg cada 24 h, con el antecedente quirúrgico de una colecistectomía convencional por colecistitis litiasica 2 años atrás. Acudió a la consulta refi-

riendo dolor severo tipo cólico en el epigastrio e hipocondrio derecho, constante y sin irradiación, de 7 días de evolución. El dolor se había visto acompañado las últimas 72 h por estreñimiento resistente al tratamiento y presencia de vómito con posos en café en 5 ocasiones. Refería haber perdido 10 kilos de peso en los últimos 3 meses. No presentaba taquicardia ni fiebre, se encontraba deshidratado y con facies de dolor. En el abdomen se apreciaba una cicatriz en el hipocondrio derecho, incremento de volumen en la interlínea del hipocondrio derecho y mesogastrio de 7 cm, con dolor severo a la palpación en todo el hipocondrio derecho en forma superficial y profunda, con datos indicativos de irritación peritoneal.

Los resultados de laboratorio reportaron niveles de leucocitos de $4.23 \times 10^3/\mu\text{l}$; neutrófilos, $70.40 \times 10^3/\mu\text{l}$; hemoglobina, 12.20 g/dl; hematocrito, 37.00%; plaquetas, 241,000/mm³; glucosa, 88 mg/dl; urea, 20 mg/dl; creatinina, 0.8 mg/dl; triglicéridos, 73.0 mg/dl; sodio, 140 mmol/l; potasio, 4.5 mmol/l; cloro 102, mmol/l. En la radiografía simple de abdomen en bipedestación se encontró presencia de niveles hidroaéreos, distensión de asas del intestino delgado en el epigastrio, ausencia de gas en el intestino grueso y ampulla rectal. Por tomografía se encontró la presencia de un tumor intraluminal en topografía del íleon en continuación hacia el ciego con realce del medio de contraste con acumulación en la periferia (signo de la dona creciente) (fig. 1 y fig. 2 A y B).

El paciente fue sometido a una laparotomía exploradora por datos compatibles con abdomen agudo y oclusión intestinal mediante abordaje de la línea media supra- e infraumbilical, encontrándose un tumor de ciego de 7×8 cm, invaginado (intususcepto) a nivel de todo el colon ascendente, con tejido esfacelado fibrinoso abundante y con apéndice

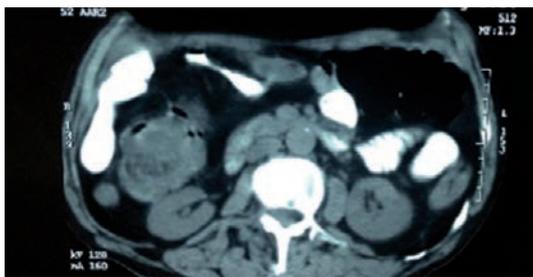


Figura 1 Tomografía computarizada contrastada de abdomen en corte axial que demuestra imagen del componente colocolónico de la intususcepción de lado derecho (*flecha*).

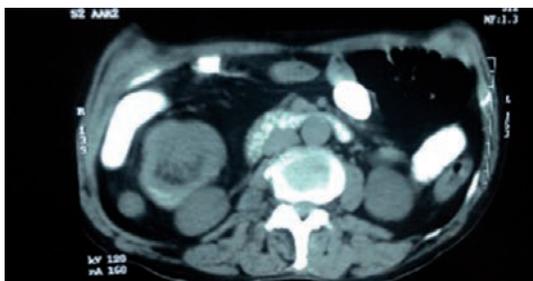
cecal adherida a todo el borde antimesentérico del colon invaginado. Solo se encontró un ganglio de 0.7 mm en el mesenterio. Se practicó una hemicolectomía derecha con anastomosis ileotransversa (fig. 3).

El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica producto de la hemicolectomía describió un segmento de intestino de 45 cm de longitud, de los cuales 13 cm correspondían al íleon y 32 cm al colon, con una lesión que se clasificó como adenocarcinoma mucinoso moderadamente diferenciado de tipo polipoide de ciego ulcerado, invasor hasta la subserosa y con límites quirúrgicos libres de actividad tumoral pT3N0M0 (etapa II) con 19 ganglios negativos disecados (fig.4).

El paciente inició la vía oral el tercer día del posoperatorio y fue egresado el quinto día por mejoría.



A



B

Figura 2 (A y B) Signo de la dona creciente en el sitio de intususcepción.



Figura 3 Tumor intususcepto en colon ascendente con apéndice cecal adherido a borde antimesentérico.

Discusión

La intususcepción colocolónica en adultos es sumamente rara (< 5%), pero es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 6 y los 18 meses en la población pediátrica^{2,14,15}. La radiografía de abdomen constituye el primer instrumento diagnóstico y si bien revela los signos típicos de oclusión intestinal o de perforación y su ubicación en el tubo digestivo, carece de especificidad y de sensibilidad para caracterizar la intususcepción, en tanto que el ultrasonido abdominal presenta una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 88%¹⁶⁻¹⁸. El estudio de tomografía abdomino-pélvica con contraste oral e intravenoso ha demostrado ser la herramienta diagnóstica más útil para la identificación y evaluación de la intususcepción¹⁹, puesto que presenta la ventaja de que facilita la identificación de otras causas de dolor abdominal y también permite evaluar cualquier lesión metastásica a vísceras sólidas y a ganglios linfáticos abdominopélvicos^{20,21-24}. Entre los hallazgos tomográficos se pueden mencionar el signo de la dona creciente,

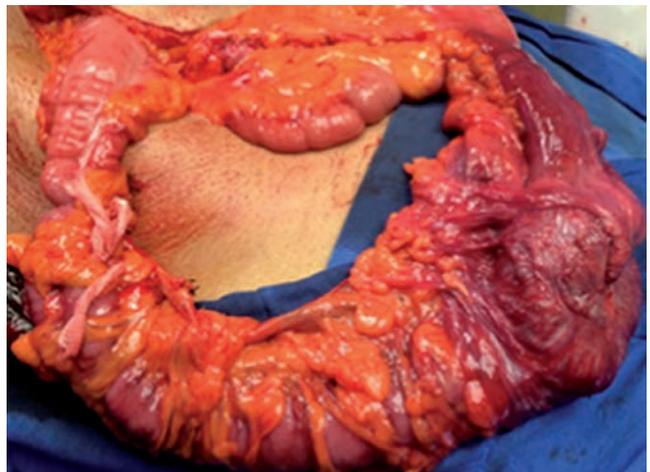


Figura 4 Examen macroscópico de la pieza quirúrgica de 45 cm, de los cuales 32 cm corresponden al colon y 13 cm al íleon.

tiro al blanco (signo en diana), adelgazamiento de la pared intestinal y la lesión ocupante^{18,24}. La intususcepción de colon ocurre con mayor frecuencia en las zonas más flexibles como el sigmoides, el colon transverso y el ciego^{25,26}. La presencia de intususcepción en el adulto debe alertar por el posible potencial maligno de la lesión, incluido el cáncer de colon^{27,28}. Por lo tanto, el tratamiento de elección debe ser sin duda la resección intestinal y el restablecimiento del tránsito gastrointestinal mediante anastomosis primaria tomando en cuenta la extensión y la localización de la intususcepción y el tumor^{29,30}.

En varios reportes también se ha descrito el tratamiento por la vía endoscópica con disección de submucosa en el caso de intususcepción por tumores benignos^{31,32}.

Conclusión

En la intususcepción durante la infancia predomina la etiología idiopática y se manifiesta con la clásica tríada de dolor, sangrado (hematoquecia) y tumoración palpable, en tanto que en los adultos tiene una causa mecánica definida y una sintomatología inespecífica.

La intususcepción ocurre rara vez en los adultos y casi la mitad de sus causas son de origen maligno. La tomografía computarizada es una herramienta útil para identificar el sitio de la intususcepción. En la población infantil, realizar la reducción puede beneficiar al paciente como tratamiento, pero en los adultos se debe efectuar la resección sin reducción conservando un margen quirúrgico cuando exista sospecha de actividad tumoral.

Referencias

- Lorenzi M, Iroatulam AJ, Vernillo R, et al. Adult colonic intussusception caused by malignant tumor of the transverse colon. *Am Surg*. 1999;65:11-4.
- Xie-Qun X, Tao H, Wei L, et al. A long adult intussusception secondary to transverse colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19:3517-9.
- Azar T, Berger D. Adult intussusception. *Ann Surg*. 1997;226:134-8.
- Liano G, Xeropotamos N, Bali C, et al. Adult bowel intussusception: presentation, location, etiology, diagnosis and treatment. *G Chir*. 2013;34:280-3.
- Zubaidi A, Al-Saif F, Silverman R. Adult intussusception. A retrospective review. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2006;49:1546-51.
- Merine D, Fishman E, Jones B, et al. Enteroenteric intussusception: CT findings in nine patients. *American Journal of Roentgenology*. 1987;148:1129-32.
- Coleman M, Hugh T, May R, et al. Intussusception in the adult. *Aust N Z J Surg*. 1981;51:179-80.
- Eisen L, Cunningham J, Aufses A. Intussusception in adults: Institutional review. *J AM Coll Surg*. 1999;188:390-5.
- Warshauer D, Lee J. Adult intussusception detected a CT or MR imaging: Clinical-Imaging Correlation. *Radiology*. 1999;212:853-60.
- Ríos C, Ramírez M, López P, Quiroz M, Bezares B. Invaginación intestinal: un dilema diagnóstico en el adulto. Reporte de dos casos y revisión de la bibliografía. *Cir Cir*. 2014;82:436-41.
- Shuind F, Van-Gransbeke D, Ansay J. Intussusception in adults-report of 3 cases. *Acta Chir Belg*. 1985;85:55-60.
- Begor D, Sandor A, Modlin I. The diagnosis and management of adult intussusception. *Am J Surg*. 1997;173:84-94.
- Erkan N, Hacıyanli M, Yildirim M, et al. Intussusception in adults; an unusual and challenging condition for surgeons. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:452-6.
- Motta R, Gómez P, Rodríguez T. La demostración por TCMD de la intususcepción en el adulto. *Anales de Radiología México*. 2009;3:227-35.
- Mandeville K, Chien M, Willyerd A, et al. Intussusception. *Pediatric Emergency Care*. 2014;28:842-4.
- Mrak K. Uncommon conditions in surgical oncology: acute abdomen caused by ileocolic intussusception. *Emergency in Gastrointestinal Oncology*. 2014;5:E75-E9.
- Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, et al. The Diagnosis and Treatment of Adult Intussusception. *J Clin Gastroenterology*. 2003;36:18-21.
- Gayer G, Zissin R, Apter S, et al. Pictorial review: adult intussusception a CT diagnosis. *Br J Radiol*. 2002;75:185-90.
- Bin P, Kwon H, Young K, et al. The diagnostic role of abdominal CT imaging findings in adults intussusception: Focused on the vascular compromise. *European Journal of Radiology*. 2007;62:406-15.
- Sundaram B, Miller C, Cohan R, et al. Can CT Features Be Used to Diagnose Surgical Adult Bowel Intussusceptions? *American Journal of Roentgenology*. 2009;193:471-8.
- Rea J, Lockhart M, Yarbrough D, et al. Approach to Management of Intussusception in Adults: A New Paradigm in the Computed Tomography Era. *The American Surgeon*. 2007;73:1098-105.
- Gollub M. Colonic Intussusception: Clinical and Radiographic Features. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196:580-5.
- Jain S, Jain A, Onizuka N, Bourkhar S. A Rare Case of Medullary Carcinoma of the Colon Presenting as Intussusception in an Adult with Rectal Bleeding. *Hawaii Journal of Medicine & Public Health*. 2014;73:348-52.
- Andriessen MJ, Govaert MJ, De Waard JW. Jejunojejunal intussusception by a known jejunal adenocarcinoma. *Canadian Medical Association*. 2008;51:E83-E4.
- Zumarán C, Robles V, Villareal C, et al. Intususcepción en el adulto. *Anales Medicos*. 2006;51:188-92.
- Segovia L. Intususcepción intestinal en un adulto con perforación y peritonitis secundaria. Informe de un caso. *Cir Cir*. 2011;79:274-7.
- Inada R, Nagasaka T, Toshima T, et al. Intussusception due to rectal adenocarcinoma in a young adult: A case report. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;21:12678-81.
- Oomori S, Miura T, Sakuma T. A case of intussusception caused by descendign colon cancer in a very elderly patient, lacking in abdominal symptoms. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi The Japanese journal of gastro-enterology*. 2008;105:1044-8.
- Marsden N, Saklani A, Davies M, et al. Laparoscopic right hemicolectomy for ileocolic intussusception secondary to caecal neoplasm. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2014;1:1-2.
- Chiang J-M, Lin Y-S. Tumor spectrum of adult intussusception. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98:444-7.
- Chiba H, Takahashi A, Inamori M, et al. Early colon cancer presenting as intussusception and successfully treatment using endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2014. Report No.: S01.
- Kosaka R, Noda T, Tsuboi J, et al. Successful endoscopic removal of a large colonic lipoma causing intussusception. *Endoscopy*. 2014;46:E551-E2.



REPORTE DE CASO

Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide

Eliana Cristina Buendía López^{a,*}, Jorge Armenta San Sebastián^b,
Juan Manuel Medina Castro^c, Gabriel O'Shea Cuevas^d, César Humberto Botello Ortiz^e
y José Eduardo Rovelo Lima^f

^a Médico Adscrito de Radio-Oncología, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^b Médico Adscrito a Hematología, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^c Médico Adscrito, Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^d Comisionado Nacional de Protección en Salud

^e Jefe de la Unidad de Enseñanza e Investigación y Calidad del Instituto de Salud del Estado de México, Toluca, México

^f Jefe de la Unidad de Enseñanza e Investigación, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

PALABRAS CLAVE

Linfoma no Hodgkin;
Radioterapia;
México

Resumen El linfoma no Hodgkin de la zona marginal de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, en inglés *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) es un linfoma extraganglionar compuesto morfológicamente por células de inmunofenotipo B pequeñas y heterogéneas, entre las cuales se encuentran las células de la zona marginal (tipo centrocítico). La infiltración se presenta en el epitelio formando lesiones linfoepiteliales.

Los linfomas tipo MALT (maltomas) dan cuenta del 7-8% de todos los linfomas de células B y hasta de un 50% de los linfomas primarios de estómago. La mayoría de los casos se presenta en adultos con una media de 61 años, con una muy discreta predominancia en mujeres (proporción hombre: mujer: 1:1.2).

Hussell et al. han demostrado que una estimulación celular constante por el bacilo *Helicobacter pylori* activa células T linfoides. En el caso de los linfomas tipo MALT de anexos oculares, estos han sido asociados a infecciones por *Chlamydomphila psittaci*.

El 50% de este tipo de linfomas corresponde a maltomas gástricos, en tanto que los maltomas no gástricos son más frecuentes en la cabeza, el cuello, el pulmón y en la órbita ocular.

Se presenta un caso de un paciente con un linfoma no Hodgkin tipo MALT de localización orbitaria que fue tratado con radioterapia.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Avenida Solidaridad Las Torres 101 Esq. Con Prolongación Benito Juárez, Colonia del Parque, 50180 Toluca de Lerdo, Estado de México, México. Teléfono: 01 722 276 6820, ext. 2860. Correo electrónico: elybuendia@me.com (E.C. Buendía López).

KEYWORDS

Non-Hodgkin
Lymphoma;
Radiation Therapy;
Mexico

Case report: Extra-lymphoid MALT non-Hodgkin lymphoma

Abstract The mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) non-Hodgkin lymphoma of the marginal zone is an extranodal lymphoma morphologically comprised by small and heterogeneous B-immunophenotype cells, including cells of the marginal zone (centroblastic type). Infiltration occurs at the epithelium level, resulting in lymphoepithelial lesions.

MALT lymphomas account for 7-8% of all B-cell lymphomas, and for up to 50% of primary lymphomas of the stomach. Most cases occur in adults with a mean of 61 years, with a slight predominance in women (male: female ratio: 1:1.2).

Hussell et al. have demonstrated that constant cell stimulation by *H. pylori* activates lymphoid T-cells. In the case of ocular annexes MALT lymphomas, *C. psittaci*-associated infections have been associated.

Fifty percent of this type of lymphomas account for gastric maltomas, whereas non-gastric maltomas are more common in the head, neck, lung, and ocular orbit.

A case report is presented of a patient with an orbital non-Hodgkin MALT-type lymphoma who was treated with radiotherapy.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Antecedentes

Las lesiones linfoproliferativas de los anexos oculares abarcan un amplio espectro de enfermedades que van desde la hiperplasia linfoide reactiva benigna hasta el linfoma.

El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) son las neoplasias hematológicas más frecuentes y presentan un 4% de incidencia y un 5% de mortalidad en los Estados Unidos¹. Los linfomas orbitarios son raros y constituyen el 1% de todos los linfomas no Hodgkin, aunque su incidencia se ha incrementado en un 6.3% anual a partir de 1975². La mayoría de los linfomas de la órbita y anexos son extraganglionares. Entre el 10 y el 32% corresponden a segundos tumores en pacientes con LNH diseminado³. El subtipo más común en los anexos de la órbita (35-80%) son los linfomas extraganglionares de la zona marginal, seguidos por los linfomas de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, en inglés *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), a su vez seguidos por los de tipo folicular (< 20%), por el linfoma difuso de células B (< 8%) y por formas menos comunes como el linfoma del manto, el linfoma linfocítico de células pequeñas y el linfoma linfoplasmacítico³⁻⁵.

El linfoma extralinfoide de la zona marginal de tipo MALT representa entre el 50 y el 90% de los linfomas primarios de anexos oculares principalmente en Japón y Corea y tiene la característica de presentarse en paciente jóvenes^{6,7}. El linfoma de tipo MALT de anexos oculares muestra una histología similar a la de los linfomas de este tipo en otras localizaciones⁸. La población celular involucra células pequeñas, células plasmacitoides, número variable de blastos y folículos reactivos o remanentes; generalmente, se observa colonización folicular por células neoplásicas⁹. En los linfomas conjuntivales se pueden encontrar lesiones linfoepiteliales, aunque estas no son específicas de los linfomas y también pueden presentarse en enfermedades benignas. Inmunofenotípicamente, los linfomas de tipo MALT exhiben un perfil

característico: CD20+, CD10-, CD23-, BCL6- y un 95% son negativos a CD5⁸. Las alteraciones más frecuentes incluyen trisomía de los cromosomas 3 y 18 en un 57%¹⁰. Se han estudiado marcadores del ciclo celular a fin de identificar factores pronósticos de desarrollo de enfermedad sistémica y de mortalidad. En los linfomas MALT y no MALT en estadio I, un índice de proliferación celular > 10% ha sido vinculado con un riesgo más elevado de desarrollar enfermedad sistémica y muerte relacionada con linfoma.

Los linfomas de tipo MALT se desarrollan en el tejido linfoide pero también en tejidos extralinfoides como resultado de procesos de inflamación crónica o enfermedades autoinmunitarias. Existe evidencia de que el linfoma gástrico tipo MALT se asocia a la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)¹¹. Siguiendo los postulados de Koch en cuanto a un agente etiológico específico: 1) el organismo debe encontrarse en el sitio de la lesión; 2) el organismo debe poder ser aislado para su cultivo; 3) la inoculación del organismo debe causar lesiones en animales sanos susceptibles, y 4) la enfermedad debe ser curada tras la administración de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*¹².

Inicialmente, los linfomas MALT se describieron en el estómago asociados a infección por *H. pylori*, pero también se han descrito en tiroides, glándulas salivales, pulmón y mama, así como en la órbita ocular.

El pico de incidencia de los linfomas de la conjuntiva ocurre entre la quinta y la séptima década de la vida, con una mediana de edad de 65 años, predominio en el sexo femenino con una proporción M:F de 1:1.5. En contraste, en la población coreana, la edad de presentación es a los 46 años, con predominio en el sexo masculino¹³. Los sitios más frecuentes de presentación son: órbita 40%, conjuntiva 35-40%, glándula lagrimal 10-15% y párpado 10%¹³. Las lesiones bilaterales constituyen entre el 10 y el 15% de los casos¹⁴. Las lesiones de la conjuntiva se caracterizan por infiltrados de color rosado que producen inflamación, enrojecimiento e irritación. La

mediana del tiempo de aparición de los síntomas en el momento del diagnóstico es variable y oscila entre 1 mes y 10 años, con una mediana de 7 meses, debiéndose este retraso a la lenta evolución de la sintomatología¹⁵.

Los estudios de estadificación incluyen electroforesis de proteínas, B2 microglobulina, tomografía de cabeza y senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis, así como biopsia de médula ósea¹⁵.

Para el tratamiento se utiliza radioterapia externa, cuyo campo de irradiación dependerá de la extensión de la enfermedad. Existen diversos estudios donde se considera la radioterapia como una excelente modalidad terapéutica debido a que presenta una baja incidencia de complicaciones y recurrencias. En uno de los estudios más importantes¹⁶, donde solo se incluyeron 46 pacientes con linfomas no Hodgkin marginales extralinfoideos localizados, la mediana de la dosis de radioterapia fue de 30.6 Gy con haz de electrones; la mediana de seguimiento fue de 32.3 meses. De 46 pacientes, en el 93% se documentó remisión completa y en el 7% remisión parcial, con una supervivencia libre de recidiva a 5 años del 93% y una supervivencia global a 5 años del 100%. Dos pacientes presentaron recurrencias en 3 sitios: uno experimentó una recaída local, por lo cual se irradió con dosis de 19.8Gy; el segundo paciente presentó recurrencia en parótida y fue tratado exitosamente con 6 ciclos del esquema CHOP de quimioterapia. Se observaron complicaciones tardías en 4 pacientes, 2 de ellos con desarrollo de cataratas después de 37 meses de completar tratamiento y 2 pacientes presentaron obstrucción del conducto lacrimonasal. Un segundo estudio estadounidense examinó a 47 pacientes, de los cuales solo 8 presentaban linfomas de tipo MALT. Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia, la cual se administró en dosis de entre 30 y 40 Gy con fraccionamiento convencional utilizando principalmente fotones de 4 MeV. La tasa de control local fue del 100% en las 52 órbitas tratadas y se registró una tasa de supervivencia libre de recidiva a 5 años del 73.6%; la mayoría de las complicaciones fueron mínimas y no se requirió ninguna intervención médica ni quirúrgica. Los autores concluyeron que la radioterapia como tratamiento único es una modalidad terapéutica sumamente efectiva en el manejo curativo del linfoma orbitario primario¹⁷.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 70 años, casado, de religión católica, una escolaridad de primaria completa, tipo de ocupación: empleado, originario y residente de Ecatepec, estado de México, sin antecedentes heredofamiliares ni personales patológicos o no patológicos relevantes para su padecimiento.

Este se había iniciado un año atrás, caracterizado por la presencia de una lesión conjuntival en el ojo izquierdo, motivo por el que acudió con su médico, quien le prescribió antibiótico local sin mejoría de la lesión. Posteriormente, se agregó a la sintomatología un aumento de volumen en ambos párpados con predominio en el izquierdo, acompañado por dificultad y disminución de la apertura ocular. En ese momento se inició un protocolo de estudio por parte del servicio de Oftalmología, en el cual se obtuvo una biopsia cuyo reporte fue LNH de la zona marginal, de bajo grado,

derivado del tejido linfoide asociado a la conjuntiva, con las siguientes características inmunofenotípicas: CD20+, CD43+, Ki67: 40%, CD3-, CD5-, Cyclina D1-, BCL2+, BCL6-. Posteriormente, se practicó una biopsia y aspirado de médula ósea, los cuales arrojaron resultados negativos a infiltración. Asimismo, se solicitó una resonancia magnética, en la cual se observó un aumento del espesor palpebral izquierdo y aumento del espesor del músculo recto. Los estudios de tomografía axial computarizada simple y contrastada de tórax, abdomen y pelvis mostraron ausencia de infiltración y un engrosamiento sólido de tejidos blandos de la región palpebral izquierda, con datos de infiltración a la porción ventral de los músculos oculares y 2 adenopatías regionales izquierdas. Estudios de laboratorio iniciales (17/09/2012): hemoglobina: 13.4 g/dl, hematocrito: 38.6%, leucocitos: $4.59 \times 10^3/\mu\text{l}$. El linfoma se clasificó como EC IAE y el paciente fue referido al servicio de Hematología.

Evolución y tratamiento

Fue valorado por primera vez por el servicio de Hematología el día 02/10/2012, donde se decidió un manejo basado en radioterapia local seguida por tratamiento de mantenimiento con rituximab. El servicio de Radio-Oncología prescribió una dosis de 36 Gy en 20 sesiones de tratamiento, con fraccionamiento convencional de 1.8 Gy/fracción, con un campo anteroposterior (AP) y bolus de 1 cm. El tratamiento dio inicio el 20/12/2012 y concluyó el 21/01/2013 con tolerancia adecuada, disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo y radioepitelitis grado 1. El paciente se encuentra recibiendo actualmente terapia de mantenimiento con rituximab; a la fecha ha completado 4 ciclos sin evidencia de actividad tumoral.

Conclusiones

El LNH MALT extralinfoide orbitario constituye el 1% de todos los linfomas no-Hodgkin, aunque su incidencia se ha incrementado en los últimos años. La mediana del tiempo de aparición de los síntomas es de 7 meses. Los pacientes con enfermedad localizada experimentan tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años que pueden oscilar de acuerdo con la literatura revisada entre el 65 y el 93% y entre el 74 y el 100%, respectivamente. Los pacientes con enfermedad localizada son candidatos a la recepción de una sola modalidad de tratamiento que es la radioterapia, para la cual, la mediana de la dosis es de 30.6 Gy, con haz de electrones y fraccionamiento convencional, así como con un control local adecuado. Los efectos tardíos del tratamiento incluyen cataratas radioinducidas y disminución de la agudeza visual.

Referencias

1. McKelvie P. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:251-61.
2. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:936-9.

3. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, et al. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva and eyelids): a prospective multi-parametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol.* 1990;21: 959-73.
4. Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr. Ocular adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1999;15:171-9.
5. White WL, Ferry JA, Harris NL, et al. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology.* 1995;102:1994-2006.
6. Cho E, Han J, Ree H, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol.* 2003;73: 87-96.
7. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, et al. Clinical, histopathological and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of MALT lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol.* 2001;14:641-9.
8. Ferry J, Fung C, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:170-84.
9. Lagoo AS, Haggerty C, Kim Y, et al. Morphologic features of 115 lymphomas of the orbit and ocular adnexa categorized according to the World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1405-16.
10. Gruenberger B, Woehrer S, Troch M, et al. Assessment of the role of hepatitis C, *Helicobacter pylori* and autoimmunity in MALT lymphoma of the ocular adnexa in 45 Austrian patients. *Acta Oncologica.* 2008;47:355-9.
11. Du M-Q. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol.* 2007;47:31-42.
12. Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;19:1315-26.
13. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol.* 2003;73:87-96.
14. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:387-93.
15. Stefanovic A, Lossos I, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood.* 2009;114:501-0.
16. Son S, Choi B, Kim G, et al. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010;77:86-91.
17. Bhatia S, Paulino A, Buatti J, et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int Radiation Oncology Biol Phys.* 2002;54:818-23.