

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, NÚM. 3 MAYO-JUNIO 2005

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

**La oncología pediátrica en el 2005 en México**

*R. Rivera Luna*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Sarcoma de Ewing axial, evaluación de la respuesta al tratamiento multimodal**

*A. Olaya Vargas, M.M. Velázquez Aviña, D. Vargas García, C. Calderón Elvir, R. Cárdenas Cardos, J. Amador Zarco y R. Rivera Luna*

**Intervención emocional y conductual para el niño con cáncer y su familia**

*J. Méndez Venegas*

**Rabdomiosarcoma de extremidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría**

*R. Cárdenas Cardós, R. Rivera Luna, A. Olaya Vargas, C. Calderón Elvir, R. Rodríguez Jurado y J. Amador Zarco*

**Resultados de ocho años en el tratamiento de osteosarcoma. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría.**

*A.M. Niembro Zúñiga, A. Castellanos Toledo, P. Gutiérrez Castellón, R. Cárdenas Cardos, C. Calderón Elvir y R. Rivera Luna*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Bases genéticas y moleculares del cáncer / 2a. parte**

*L. Ferbeyre Binelfa y J.C. Salinas García*

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



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA  
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO  
*Presidente*

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL  
*Vicepresidente*

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO  
*Secretario*

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN  
*Tesorero*

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN  
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS  
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS  
*Vocales*

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO  
*Coordinador de capítulos*

DR. EDUARDO ARANA RIVERA  
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ  
*Consejeros*

GUADALUPE PALACIOS VINEROS  
*Asistente editorial*

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mayo - Junio 2005, Vol. 4 Núm. 3

**EDITORIA EN JEFE:**

**Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez**

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

**EDITORES ASOCIADOS**

**DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO**  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS**  
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

**DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ**  
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. EDUARDO ARANA RIVERA**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**  
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**  
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**  
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**  
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

**DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL**  
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

**DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO**  
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

**COMITÉ EDITORIAL**

**DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR**  
Psico-oncología

**DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ**  
Apoyo nutrición

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**  
Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS**  
Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

**DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS**  
Prótesis maxilofacial

**DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ**  
Tumores de cabeza y cuello

**DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA**  
Biología molecular

**DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS**  
Tumores urológicos

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**  
Tumores de tórax y mediastino

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**  
Tumores de colon, recto y ano

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD**  
Piel y melanoma

**DRA. AÍDA MOTA GARCÍA**  
Radioterapia

**DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ**  
Colposcopia

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO**  
Bioética

**DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ**  
Genética clínica y consejo genético

**DR. JOSÉ RUANO AGUILAR**  
Oncología pediátrica

**DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO**  
Tumores mamarios

**DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES**  
Cirugía reconstructiva oncológica

**DR. JUAN ALEJANDRO SILVA**  
Oncología médica

**DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**  
Linfomas

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**  
Tumores ginecológicos

**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES**  
Cuidados paliativos y control del dolor

**DR. SERGIO TORRES VARGAS**  
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

**DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN**  
Genética clínica y consejo genético



Editado por:  
MASSON DOYMA  
MÉXICO

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac  
03920, México, D.F.  
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General:  
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinadora Editorial:  
Rosa María Oliver Villanueva

Ejecutivo de Ventas:  
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:  
Martha García Lomelí

**Dirigida a:**

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

**Suscripción \$ 1,000.00**

Registro No. 04-2003-090317145700-102

**Periodicidad**

Seis números al año

**SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.**  
TUXPAN 59 PH. COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760  
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx  
www.smeo.org.mx

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.

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

---

VOLUME 4, NUMBER 3, MAY-JUNE 2005

### EDITORIAL

- Cancers of childhood in Mexico in the year 2005** 53  
*R. Rivera Luna*

### ORIGINAL ARTICLES

- Axial Ewing's sarcoma, evaluation response to the multimodal treatment** 54  
*A. Olaya Vargas, M.M. Velázquez Aviña, D. Vargas García, C. Calderón Elvir, R. Cárdenas Cardos, J. Amador Zarco and R. Rivera Luna*

- Behavioral and emotional intervention to child with cancer and his family** 60  
*J. Méndez Venegas*

- Extremity rhabdomyosarcoma. Experience of the National Institute of Pediatrics, Mexico** 65  
*R. Cárdenas Cardos, R. Rivera Luna, A. Olaya Vargas, C. Calderón Elvir, R. Rodríguez Jurado and J. Amador Zarco*

- Osteosarcoma, results of eight years of treatment, experience of the National Institute of Pediatrics, Mexico** 69  
*A.M. Niembro Zúñiga, A. Castellanos Toledo, P. Gutiérrez Castellón, R. Cárdenas Cardos, C. Calderón Elvir and R. Rivera Luna*

### ARTICLE REVISION

- Cancer: molecular and genetic basis 2<sup>th</sup> part** 76  
*L. Ferbeyre Binelfa and J.C. Salinas García*

# **Gaceta Mexicana de Oncología** **Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.**

---

VOLUMEN 4, NÚMERO 3, MAYO-JUNIO 2005

## **EDITORIAL**

**La oncología pediátrica en el 2005 en México** 53  
*R. Rivera Luna*

## **ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Sarcoma de Ewing axial, evaluación de la respuesta al tratamiento multimodal** 54  
*A. Olaya Vargas, M.M. Velázquez Aviña, D. Vargas García, C. Calderón Elvir, R. Cárdenas Cardos, J. Amador Zarco y R. Rivera Luna*

**Intervención emocional y conductual para el niño con cáncer y su familia** 60  
*J. Méndez Venegas*

**Rabdomiosarcoma de extremidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría** 65  
*R. Cárdenas Cardos, R. Rivera Luna, A. Olaya Vargas, C. Calderón Elvir, R. Rodríguez Jurado y J. Amador Zarco*

**Resultados de ocho años en el tratamiento de osteosarcoma. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría** 69  
*A.M. Niembro Zúñiga, A. Castellanos Toledo, P. Gutiérrez Castellón, R. Cárdenas Cardos, C. Calderón Elvir y R. Rivera Luna*

## **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**Bases genéticas y moleculares del cáncer/2ª parte** 76  
*L. Ferbeyre Binelfa y J.C. Salinas García*

---

# Mensaje del Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología



Estimado (a) Doctor (a):

Hoy la práctica de la oncología en cualquier área (médica, quirúrgica o radioterapia) ya sea en adultos como en niños, representa todo un reto al ser una disciplina que continúa evolucionando rápidamente.

Los cambios profundos y vertiginosos en la mejor comprensión fisiopatológica de las neoplasias malignas, su diagnóstico, métodos de etapificación más precisos, tratamientos novedosos con tendencia a ser más selectivos, menos tóxicos, buscando administrarse por vía oral muchos de ellos, las técnicas quirúrgicas racionalizándolas al hacerlas menos radicales, con abordajes invasivos menores con opciones tecnológicas modernas, así como la utilización de la radioterapia con equipos más sofisticados que han disminuido significativamente la morbilidad e incrementan los éxitos terapéuticos.

La oncología sigue desarrollándose, por lo que se crea la necesidad de reforzar la actualización médica continua; asumiendo este reto, nuestra Sociedad ahora realiza su congreso anual.

La meta de este evento es reforzar entre los médicos la comunicación del oncólogo con las diferentes áreas de la especialidad, así como dar a conocer a otros especialistas los avances en el manejo integral de los pacientes con cáncer, estimular el pensamiento de los que desean realizar investigación clínica y sensibilizar, así como orientar al óptimo cuidado del paciente para ofrecer calidad de vida.

El evento académico ha sido planeado por los diferentes comités de nuestra Sociedad con el objeto de que haya una entusiasta participación multi e interdisciplinaria con diferentes sociedades y especialistas interesados en el manejo del cáncer.

Contaremos con un nutrido grupo de profesores nacionales e internacionales que participarán en simposios, comidas con expertos, conferencias y cursos teórico-prácticos.

Escena oportuna para que nuestros asociados comuniquen su experiencia con trabajos libres y sean candidatos a obtener alguno de los premios ya prestigiados.

Será la ocasión propicia para convivir fraternalmente entre nuestros colegas y familiares, ya que también disfrutaremos de eventos deportivos, un atractivo programa social y la belleza incomparable de Acapulco.

Esperamos tu grata presencia y entusiasta participación.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Francisco Ochoa Carrillo'.

**DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO**  
Presidente, 2004-2005

# Carta-cesión de la propiedad de los derechos de autor

*\* Este formato debe ser enviado con cada uno de los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo.*

Los autores hemos sometido a consideración del Comité Editorial y evaluador el artículo titulado \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

En caso de ser aceptado, por este medio, informaremos que los abajo firmantes estamos de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito a la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. y aceptamos que se publique en un número de la revista, así como de cualquier otro medio de difusión electrónica. Asimismo, declaramos haber participado en el estudio y estar dispuestos a responsabilizarnos públicamente de lo escrito, estar enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, así como la aprobación de la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología.

Los autores aseguramos que el trabajo sometido a consideración es original y que la información contenida, incluyendo cuadros, figuras y fotografías, no ha sido publicada previamente o que no está en consideración de otra publicación y que de ser publicada no se violarán los derechos de autor o de propiedad de terceras personas, y su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Los autores afirman que los protocolos de investigación en seres humanos o animales recibieron aprobación de la (s) institución (es) donde se realizó el estudio.

## **Autor responsable**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

## **Otros autores**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

## La oncología pediátrica en el 2005 en México

### *Cancers of childhood in Mexico in the year 2005*

La supervivencia del niño con cáncer ha mejorado en forma significativa en los últimos 20 años, a tal grado que en Estados Unidos de Norteamérica se considera que el infante tiene la posibilidad de curación en más del 80%. Estas cifras pueden ser semejantes en México, siempre y cuando los niños con estos padecimientos sean tratados en instituciones de tercer nivel de atención. Sin embargo, una gran proporción de ellos nunca llega a instituciones especializadas y, por lo tanto, la mortalidad es elevada.

En el momento actual, la mortalidad por cáncer infantil, en el ámbito mundial y en especial en México, pudiera disminuir si la prevención o detección temprana se realiza en forma sistemática. Tres cuartas partes de las neoplasias malignas de la infancia son curables con las medidas terapéuticas disponibles, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y, recientemente, terapia molecular.

Sin embargo, el conocimiento de prevención y detección temprana en los países en vías de desarrollo es limitado. Indiscutiblemente esta situación es por la restricción de recursos financieros, técnicos y del limitado conocimiento epidemiológico del cáncer en estos países. La prevención y detección temprana requiere de especialistas en la materia; los cuales, a su vez, deben participar de manera cercana con los servicios de salud locales y federales; de tal manera que el clínico general-familiar y pediatra se encuentren sensibilizados con este problema de salud, cada día más creciente.

El abordaje a este problema debe llevarse a cabo mediante el conocimiento compartido del epidemiólogo y del hemato-oncólogo, emitiendo programas de educación médica continua no solamente al médico familiar sino también a la población general. Con estas acciones, los esfuerzos facilitarán, en aquellas entidades factibles de detección temprana, las funciones efectivas en beneficio de la comunidad y de los pacientes en particular.

Una de las múltiples funciones de las campañas de detección temprana del cáncer infantil es promover el diagnóstico oportuno, además de la prevención en casos donde se pueden emitir normas preventivas, con la promoción de estas campañas a la población general; con ello, los costos tan elevados del tratamiento de los niños con cáncer avanzado disminuirán considerablemente. En países como México, la problemática de salud y cáncer infantil constituye uno de tantos problemas que es necesario solventar. La solución a esta problemática y, de manera eventual, se podría resolver con la reciente creación del "Seguro popular" del Gobierno Federal.

La población de la República Mexicana es de 110 millones de habitantes, de acuerdo al último censo del INEGI,

de esta población 57% tiene menos de 18 años de edad. Situación que obliga a las autoridades del sector salud el planteamiento del cáncer infantil como un problema de salud nacional. Esto por supuesto basado en el hecho de que la incidencia de cáncer en menores de 15 años en México es de 122/millón/año. De tal manera que se presentaron 7,686 casos nuevos por año en menores de 18 años en el 2001 y, por lo tanto, el número acumulado teórico se incrementa cada año. Estas cifras por supuesto denotan una tendencia hacia el alza que, en forma desproporcionada, el número de especialistas difícilmente llegará a cubrir esta demanda.

Existen parámetros que obligan a comprender la magnitud del problema del cáncer en la niñez. La República Mexicana cuenta con dos millones de kilómetros cuadrados y con un producto interno bruto (PIB) de 4%; del cual sólo 0.29% del PIB se dedica a la investigación en salud, incluyendo el tema del cáncer. México, de acuerdo al Banco Mundial, tiene un ingreso per cápita de 4 mil 400 dólares americanos/año y cuenta solamente con 120 médicos y 190 enfermeras por cada 100,000 habitantes. Por otro lado, existen menos de 95 oncólogos pediatras y menos de 50 hematólogos pediatras en la República Mexicana. Sin embargo, no existe una distribución geográfica armónica y estratégicamente distribuida. De tal manera que dentro de los planes del sector salud se deberá desarrollar una distribución regional uniforme para la atención de estos padecimientos.

La prevalencia en México de este grupo de enfermedades de la infancia representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población general, probablemente con una tasa mayor que la de los países industrializados. Sin embargo, a pesar de la baja prevalencia de estas enfermedades en el contexto del cáncer en la población general, nuevamente más de la mitad de los mexicanos están por debajo de los 18 años de edad, esto constituye un problema de salud.

En conclusión podemos pensar que si los planes en salud pública y el programa de tratamiento del niño con cáncer y adolescente del Gobierno Federal se llevan a cabo en forma global y nacional, en pocos años se podrá afirmar que la niñez mexicana que padezca cáncer va a ser evaluada y tratada como en los países industrializados de forma semejante en todo el territorio nacional y, consecuentemente, mejorando el pronóstico de esta población.

*Dr. Roberto Rivera Luna  
Subdirector de Hematooncología  
Instituto Nacional de Pediatría, SS*



# Sarcoma de Ewing axial, evaluación de la respuesta al tratamiento multimodal

## *Axial Ewing's sarcoma, evaluation response to the multimodal treatment*

A. Olaya Vargas,\* M.M. Velázquez Aviña,\* D. Vargas García,\*\* C. Calderón Elvir,\*\*\*  
R. Cárdenas Cardos,\* J. Amador Zarco,\*\*\*\* R. Rivera Luna\*\*\*\*\*

\*Servicio de Oncología, \*\*Pediatra egresado, \*\*\*Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica, \*\*\*\*Jefe del Servicio de Radioterapia, \*\*\*\*\*Subdirector de Hematooncología/Instituto Nacional de Pediatría

### Resumen

**Introducción.** El sarcoma de Ewing (SE) representa el 1% de los tumores en la infancia. El pronóstico de manifestación en el esqueleto axial es malo a pesar de las diferentes estrategias de tratamiento; la supervivencia oscila entre 20% al 60% dependiendo de los diferentes factores de previsión. El presente estudio pretende evaluar el uso de la terapia multimodal que incluye: quimioterapia neoadyuvante (QTN), radioterapia o cirugía de primera y segunda intención y quimioterapia adyuvante (QTA).

**Material y métodos.** Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de SE primario del esqueleto axial, registrados entre 1998 a 2003 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), manejados con tratamiento multimodal con base a cuatro cursos de QTN con ifosfamida, vincristina, adriamicina/actinomicina D, seguidos de resección quirúrgica o radioterapia; en caso de tumor residual poscirugía o tumores irresecables reciben QTA con ifosfamida, vincristina y etopósido por cuatro cursos, en caso de respuesta completa se les suministró VAC por siete ciclos.

**Resultados.** Se incluyeron 19 pacientes con diagnóstico de SE axial, la supervivencia global (SG) fue del 28% a 53.4 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 23% a 53 meses. Los factores que influyeron en la SLE fueron: presencia de metástasis al diagnóstico, tamaño tumoral, niveles de DHL y sitios de metástasis.

**Conclusión.** El esquema de tratamiento multimodal es efectivo en el caso del SE axial localizado con una SLE del 78%; sin embargo, en el SE axial metastático la SLE sólo fue del 25% a 53 meses. Por ello, se deben investigar nuevas estrategias de tratamiento para este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** esqueleto axial, terapia multimodal, metástasis, sarcoma de Ewing.

### Summary

**Introduction.** Ewing's sarcoma represents 1% of all childhood malignancies. Prognosis in axial skeletal presentation is poor in spite of different treatment strategies. The survival rate is from 20 to 60%. In this study we evaluated the use of multimodal therapy (neoadjuvant chemotherapy [NC], radiotherapy, surgery at diagnosis, second look surgery, and adjuvant chemotherapy [AC]).

**Patients and methods.** We included every patient with Ewing's sarcoma with axial skeletal presentation diagnosed between 1998-2003 at the National Institute of Pediatrics at the Oncology Department. We treated them with multimodal treatment, that included four courses of NC (ifosfamide, vincristine, doxorubicin, actinomycin D), followed by surgical resection and/or radiotherapy. In case of residual tumor, the patients underwent second look surgery. However, when a patient had an irresectable tumor, we administered AC which consisted of ifosfamide, vincristine and etoposide for four courses. If the patient achieved complete response, they underwent maintenance therapy with vincristine cyclophosphamide and actinomycin D for seven courses.

**Results.** Nineteen patients were included with axial Ewing's sarcoma. The overall survival rate was 28% at 53 months; the disease-free survival rate (DFS) was 23% at 53 months. The factors that influenced the DFS rate were the presence of clinical detectable metastatic disease at diagnosis, tumor size, DHL levels and the anatomic site of metastasis.

**Conclusion.** The multimodal treatment reached a DFS rate of 78%, however the DFS rate was 25% at 53 months. We must develop new investigation strategies to treat this kind of patients.

**Key words:** axial skeletal, multimodal therapy, metastasis, Ewing's sarcoma.



## Introducción

El sarcoma de Ewing (SE) representa el 1% de los tumores malignos propios de la infancia y es el segundo tumor maligno primario de hueso en la niñez y adolescencia.<sup>1</sup> En forma general, se origina en hueso (sarcoma de Ewing), pero se localiza también en tejidos blandos. El factor pronóstico más importante en pacientes con SE es la presencia o ausencia de enfermedad metastásica clínicamente detectable al diagnóstico.<sup>2-4</sup> Con una supervivencia a largo plazo del 50-70% para enfermedad localizada y de 10-30% para la metastásica, según el sitio: pulmón, hueso o médula ósea.<sup>3-5</sup>

Otro de los factores que se estudian con mayor atención es el volumen tumoral; en diferentes reportes se demostró que los pacientes con volúmenes tumorales menores de 9 cm o 100 cm<sup>3</sup> tienen un mejor pronóstico que aquellos que presentaron mayores volúmenes tumorales.<sup>3-7</sup> Con el advenimiento del concepto de quimioterapia neoadyuvante en el SE<sup>8</sup> se evaluó la respuesta histopatológica a esta terapia, calculando el porcentaje de necrosis tumoral; se encontró que los pacientes con una respuesta histológica de más del 90% de necrosis, después de la neoadyuvancia, tienen una mejor supervivencia que aquellos pacientes con un menor porcentaje de necrosis.<sup>6</sup>

Para una mejor ruta terapéutica en niños con SE es el sitio de presentación del tumor primario. Múltiples estudios corroboraron que los pacientes con SE primarios del esqueleto extra-axial tienen una supervivencia global a cinco años de 50% a 80%,<sup>3-6</sup> esto debido a la factibilidad de un mejor control local de la enfermedad; mientras que los infantes con SE primarios del esqueleto axial presentan una supervivencia global que no rebasa el 30%, a pesar del uso de múltiples estrategias terapéuticas.<sup>3-5</sup>

Desde el punto de vista terapéutico (quirúrgico y radioterapéutico), el esqueleto axial reviste una dificultad en su abordaje ya que estas estructuras óseas son primordiales para la protección de las estructuras vitales y primarias, así como para la estabilidad biomecánica. El esqueleto axial está compuesto por huesos que son imprescindibles para la vida o la función del individuo.<sup>4,5</sup>

El presente estudio pretende evaluar la eficacia para incrementar la supervivencia global y libre de evento con un esquema multimodal de tratamiento para los pacientes con sarcoma de Ewing axiales, así como definir los diferentes factores pronósticos que impactan en la supervivencia de este grupo de pacientes.

## Material y métodos

En 1993 se diseñó un esquema de tratamiento que incluye quimioterapia neoadyuvante, radioterapia o cirugía y terapia de mantenimiento que en conjunto es llamado tratamiento multimodal (cuadro 1). El fundamento principal de este esquema se basa en el concepto de quimioterapia neoadyuvante que busca, por un lado, reducir el volumen inicial del tumor

primario y, por otro, evaluar la respuesta histopatológica a esta primera fase del tratamiento.

**Cuadro 1.** Tratamiento multimodal

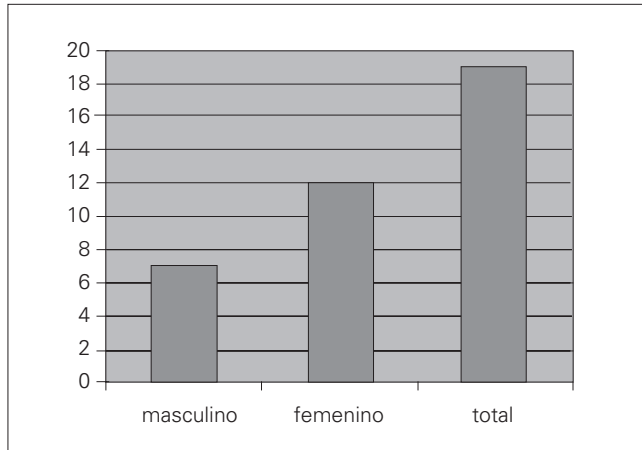
Tratamiento de neoadyuvancia	Tratamiento de control local	Tratamiento de adyuvancia
Ifosfamida: 3 g/m <sup>2</sup> /días: 1, 2 y 3 Vincristina: 1.5 mg/m <sup>2</sup> /días: 1, 8 y 15 Adriamicina: 25 mg/m <sup>2</sup> /días: 1 y 2	Cirugía de citorreducción	Ifosfamida: 3 g/m <sup>2</sup> /días: 1, 2 y 3 Vincristina: 1, 5 mg/m <sup>2</sup> /días: 1, 8 y 15 VP16 150mg/m <sup>2</sup> /días: 1, 2 y 3
Los cursos se repiten cada tres semanas por cuatro cursos; en el curso dos y cuatro la adriamicina se sustituye por actinomicina D 500 mcg/kg/días: 1 al 5	Radioterapia 55 Gy al sitio primario, como monoterapia en caso de irresacabilidad o posterior a la cirugía en caso de tumor residual	Cirugía de segunda intención

El esquema de quimioterapia de neoadyuvancia incluye ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/día por tres días: 1, 2 y 3; vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1, 8 y 15; adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1 y 2; filgrastim 5 mcg/kg/día por siete días, iniciándolo al tercero de la quimioterapia. Los cursos se aplicaron cada 21 días por cuatro cursos sustituyendo, en el segundo y cuarto, la adriamicina por actinomicina D 0.5 mg/m<sup>2</sup>/día los días del uno al cinco. Al terminar la neoadyuvancia, los pacientes son evaluados por imagen con tomografía del tumor primario para programar la resección quirúrgica o aplicación de radioterapia 55G y dosis total en cinco semanas, en aquellos pacientes con tumores irresecable o residual microscópico.

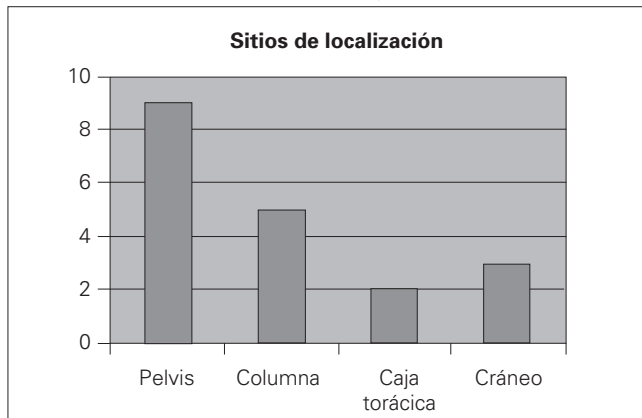
La terapia adyuvante consistió (igual que la neoadyuvancia) en la aplicación de ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/día por tres días: 1, 2 y 3; vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1, 8 y 15, y etopósido 150 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1, 2 y 3; además de filgrastim a 5 mcg/kg/día durante siete días iniciando al tercero de la quimioterapia. Los pacientes fueron evaluados después de este esquema de tratamiento multimodal; los de respuesta completa fueron consolidados con terapia de mantenimiento con VAC (vincristina, adriamicina y ciclofosfamida a dosis convencionales) y los pacientes con recaída pasaron a esquemas de segunda línea; sin embargo, fueron incluidos en el análisis estadístico para fines de esta investigación.

Se admitieron los pacientes con diagnóstico histopatológico de SE axial del periodo de 1998-2003 atendidos en el INP. Los datos recopilados fueron: edad, género, niveles séricos de DHL y tamaño del tumor evaluado por medio de tomografía axial computada durante el diagnóstico, respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, presencia o no de metástasis; así como el sitio al momento del diagnóstico y tiempo de supervivencia global y libre de evento, toxicidad hematológica

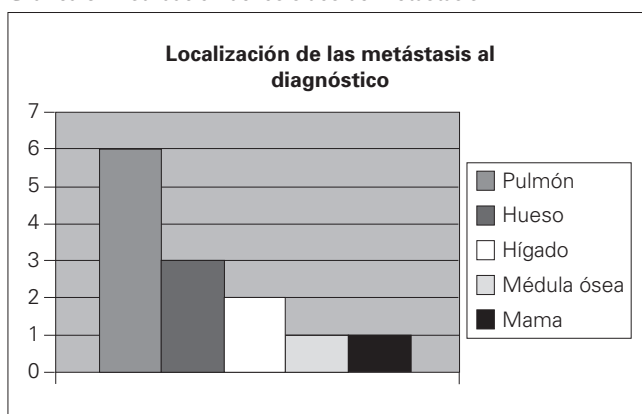
**Gráfica 1.** Distribución por género de los pacientes con SE



**Gráfica 2.** Distribución de los sitios de presentación del SE



**Gráfica 3.** Distribución de los sitios de metástasis



y no hematológica de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

**Análisis estadístico**

Se realizó una descripción de las variables poblacionales y sus frecuencias mediante pruebas de tendencia central y de dispersión. Se usó el método de Kaplan-Meier para la

sobrevida global y libre de evento, las tablas de sobrevida se ajustaron por medio de la prueba de Log Rank para conocer los factores pronósticos que influyeron en la supervivencia libre de evento de los pacientes.

**Resultados**

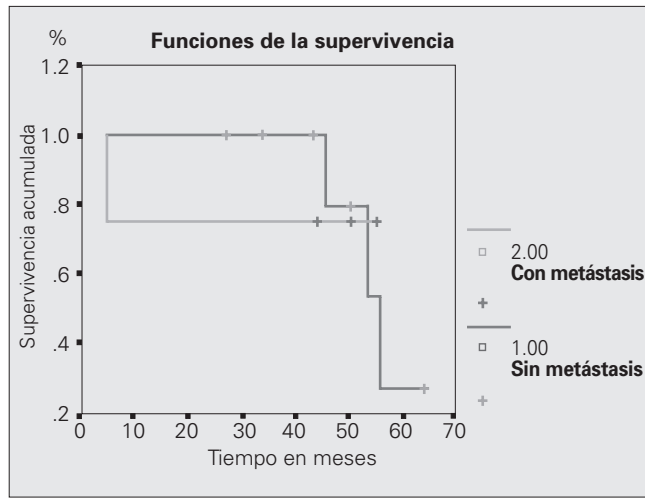
Se incluyeron un total de 19 pacientes con un diagnóstico histopatológico de SE axial entre 1998-2003. La edad promedio de los niños fue 88 meses, con un rango entre 12 meses y 15 años (180 meses); 36.8% fueron del género masculino y 63.2% femenino. El sitio de presentación fue: pelvis (47.4%), columna vertebral (26.3%), cráneo (15.8%) y costillas (10.5%); dentro de la ubicación en pelvis el área más afectada fue la cresta ilíaca (44.44%) y sacro (33.3%); mientras que la localización dentro de la columna vertebral fue la región torácica (60%).

De las manifestaciones clínicas, el dolor fue el dato más usual (36.8%); después, el sistema nervioso periférico (parestias e incontinencia urinaria, entre otras) con 31.5%; la presencia de masa como manifestación inicial se reportó en 26.3%. En cuanto a los niveles de DHL, se encontró un valor promedio de 1167 UI/L con un rango de 10,349 a 125 UI/L; 68.4% presentó enfermedad metastásica al momento del diagnóstico; el pulmón fue el sitio de metástasis más común (46.2%), seguido del hueso (23.1%), hígado (15.4%), médula ósea (7.7%) y glándula mamaria (7.7%). De los 19 pacientes, sólo 13 (68.4%) completaron el tratamiento de neoadyuvancia, cinco lo recibieron incompleto y uno no alcanzó la terapia de neoadyuvancia debido a que presentó la enfermedad progresiva de forma rápida. En 12 pacientes se realizó evaluación del porcentaje de necrosis, posterior a la neoadyuvancia; de ellos, 50% registró necrosis del 100%; en el 25%, la necrosis fue del 90% y en el otro 25% la necrosis fue menor del 90%. A los 19 pacientes se les efectuó biopsia diagnóstica, pero sólo 12 (63.2%) fueron sometidos a resección quirúrgica.

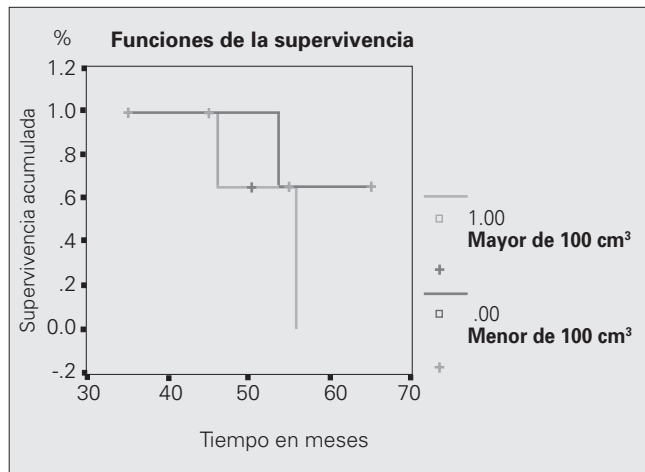
De las 12 cirugías practicadas, tres fueron resecciones completas de primera intención (25%), nueve (75%) fueron resecciones parciales de primera intención; de estas nueve quedó tumor residual, en cinco casos se realizó cirugías con resecciones completas de segunda intención (55%) y cuatro (45%) fueron resecciones parciales de segunda intención. En conclusión, de los 12 pacientes sometidos a cirugía, en ocho (66.6%) se logró un control local de la enfermedad por medio de la cirugía de primera o segunda intención y en cuatro (33.4%) persistió la enfermedad residual; 15 pacientes (78.9%) recibieron radioterapia, al 60% se le aplicó como modalidad única para el control local de la enfermedad y 40% en combinación con cirugía.

La sobrevida global (SG) fue del 28% a 53 meses y la supervivencia libre de evento (SLE) del 23% a 53 meses. Al evaluar los diversos factores pronósticos que influyeron en la supervivencia, se encontró que fue importante la presencia

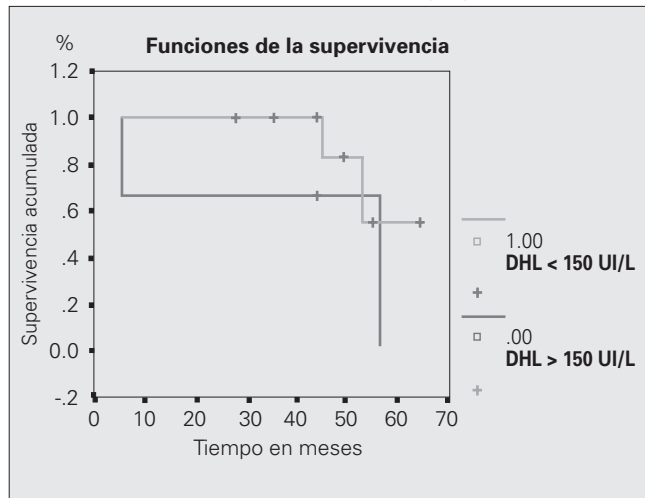
**Gráfica 4.** Supervivencia libre de evento de los pacientes con SE axial con y sin metástasis al diagnóstico



**Gráfica 5.** Supervivencia libre de evento de los pacientes con SE axial con volumen tumoral mayor y menor de 100 cm<sup>3</sup>



**Gráfica 6.** Supervivencia libre de evento de los pacientes con SE axial con concentraciones séricas de DHL mayor y menor de 150 UI/L



de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, ya que el grupo de pacientes con enfermedad localizada presentó una SLE del 78% y el grupo de pacientes con enfermedad metastásica 25% ( $p=0.007$ , gráfica 4); otro factor de impacto fue el sitio de presentación de las metástasis, ya que en los pacientes con afección a médula ósea la SLE fue del 0%; mientras que los pacientes con metástasis pulmonar manifestaron una SLE del 75%, y 50% para los que registraron metástasis en hueso ( $p=0.0001$ ).

Sobre el volumen tumoral, el grupo de pacientes con tumores menores del 100 cm<sup>3</sup>, la SLE fue del 80%; en comparación con 23% de SLE para los pacientes con volúmenes mayores de 100 cm<sup>3</sup> (gráfica 5). Los pacientes con niveles de DHL por arriba de 150 UI/L la SLE fue del 24% y la SLE para el grupo que presentó niveles de DHL menores de 150 UI/L fue del 66% ( $p=0.002$ , gráfica 6). Se realizó una prueba de correlación de Pearson; se encontró que la correlación entre el volumen tumoral mayor de 100 cm<sup>3</sup> y los niveles de DHL por arriba de 150 UI/L fue de 0.83.

El porcentaje de necrosis tumoral posterior a la neoadyuvancia, la SLE para los pacientes con necrosis mayor del 90%, fue del 32.3%, mientras que los pacientes con necrosis sumaron 26.1%; no se registraron diferencias significativas en este rubro ( $p=0.5637$ ).

En cuanto a la toxicidad relacionada a la quimioterapia, 68.4% requirió hospitalización por presentar algún tipo de toxicidad, con un máximo de cinco y un mínimo de un ingreso por paciente; la forma de toxicidad más común fue la hematológica: 47.4% de los casos registraron toxicidad hematológica grado III y 21.1% grado IV. Lo anterior se traduce en cuadros de neutropenia y fiebre que se presentó en 42.3% y la toxicidad gastrointestinal grado III fue del 36.8%. No hubo defunciones asociadas a la quimioterapia. La toxicidad aguda vinculada a la radioterapia fue la radiodermitis del sitio irradiado en 32.2% de los casos.

### Discusión

En el reporte de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP), en 53 pacientes con SE pélvico, 27 casos se localizaron en el ala del íleon; tres, en la articulación de la cadera; 12, en la rama del pubis y 11 se ubicó en el sacro. En un análisis retrospectivo de 241 casos de SE pélvico en Europa<sup>9</sup> se encontraron las siguientes localizaciones: 39.4% en sacro; 30.3%, columna torácica; 24.2%, lumbar y 6.1% en cervical.

En el presente estudio se registró en una serie de 19 pacientes con SE primarios del esqueleto axial, la edad promedio de manifestación fue a los siete años con tres meses, en un rango que va desde los 12 meses hasta los 180 meses (15 años). La localización usual fue: pelvis (47.4%), columna vertebral (26.3%), cráneo (15.8%) y caja torácica (10.5%). Dentro de la pelvis, la presentación normal fue en cresta ilíaca (44.4%) seguida del sacro (33.33%) y pelvis (22.3%); mientras que en columna vertebral, la región torácica fue la más

afectada (60.3%), seguida de la región lumbar y cervical (20%, cada una).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el dolor fue habitual (36.84%); seguido de trastornos en el sistema nervioso periférico (parestias en miembros pélvicos o incontinencia de esfínteres, 31.57%). La presencia de masa como manifestación inicial con 26.31%, un paciente con tumor en cráneo mostró cambios de conducta, como la revelación inicial de la enfermedad.

La sobrevida global fue del 28% a 53.45 meses y la SLE del 23%; el principal factor que estableció esta supervivencia fue el registro de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico ya que la SLE, para el grupo de pacientes sin metástasis, fue del 78% comparada con el 25% de pacientes con metástasis. En el trabajo realizado por el Estudio Cooperativo Italiano,<sup>10</sup> entre 1991 y 1997, en 155 pacientes con SE no metastático, en 97 el tumor se encontró en extremidades; en 28, en pelvis y en 30 se localizó en tronco (vértebras torácicas y lumbares; costillas, escápula y clavícula).

El tratamiento del protocolo se formó por una terapia multimodal consistente en quimioterapia que incluyó ifosfamida en terapia neoadyuvante convencional, combinada con cirugía o radioterapia. El tratamiento local se llevó a cabo nueve semanas después de la quimioterapia de inducción. La respuesta histológica fue evaluada de acuerdo con el criterio de Picci, el cual define: grado I (evidencia macroscópica de tumor); grado 2 (evidencia microscópica de tumor) y grado 3 (sin evidencia de tumor).

La supervivencia a cinco años fue de 83.6% y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue de 69.4%; 19% de los pacientes presentó recaída. No se encontró diferencia significativa entre los tratamientos locales con relación a la supervivencia libre de enfermedad a tres años. Tampoco se registraron diferencias significativas con relación a la localización y tamaño del tumor primario al momento del diagnóstico, con la supervivencia libre de enfermedad a tres años; en contraste con lo reportado por el grupo de estudio alemán<sup>11</sup> y en el estudio aquí presentado, donde los pacientes con un volumen tumoral mayor de 100 cm<sup>3</sup> tuvieron una SLE de 23% y aquellos que registraron masas tumorales menores de 100 cm<sup>3</sup> fue de 80% (p= 0.03). En este mismo estudio, la edad representó un factor de pronóstico favorable, ya que en pacientes menores de 14 años se observó una respuesta mucho mejor y significativa (p= 0.008); sin embargo, en nuestro estudio ni la edad ni el género tuvieron una significancia estadística como factor pronóstico.

La respuesta histológica (necrosis), inducida por quimioterapia grado 1, mostró una diferencia significativa comparada con los grados 2 y 3, 49% *versus* 97.8% con relación a la supervivencia libre de enfermedad (p= 0.0001). La respuesta encontrada en este estudio fue mejor al estudio previo,<sup>12</sup> donde sólo se utilizó la ifosfamida en el tratamiento de mantenimiento; sin embargo, el seguimiento en el actual estudio es

de tres años, quizá por eso los resultados varían tomando en cuenta los pacientes con recaídas tardías. En el presente estudio la manifestación de necrosis mayor al 90%, después de la terapia de neoadyuvancia, no mostró tener significancia estadística (0.5637); sin embargo, esto se debe a que el tamaño muestral en esta variable fue limitada.

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP)<sup>13</sup> examinó en forma retrospectiva 59 casos de niños con SE pélvico no metastático tratados con tres protocolos consecutivos de quimioterapia, recomendados por la SFOP entre 1984 y 1995, uno de los cuales sin incluir ifosfamida al tratamiento; los otros dos con ifosfamida admitida en el tratamiento neoadyuvante y de mantenimiento. El tratamiento local fue cirugía exclusiva en 17 casos, radiación en 27 y la combinación de ambos en nueve casos.

El seguimiento promedio fue de 6.5 años, no encontrando diferencia significativa en el control local o supervivencia entre los tres protocolos de quimioterapia. La tasa global de supervivencia a cinco años para esta población fue de 54%. En el análisis del tratamiento local se registró que la tasa de supervivencia libre de progresión local a cinco años fue de 63% para el grupo de radioterapia; 75%, quirúrgico y 89% para la combinación de ambos (p= 0.42), diferencia no significativa. La supervivencia global fue mejor en pacientes que se sometieron a cirugía en comparación con los que no se sometieron (72% *versus* 44%) (p= 0.043).

De la misma manera, la supervivencia libre de progresión local y libre de enfermedad fue mejor en aquellos que fueron sometidos a cirugía, en comparación con quienes recibieron radiación (79% *versus* 63% y 71% *versus* 42%), aunque la diferencia no fue significativa. En este estudio 23 pacientes presentaron recaída, de los cuales únicamente dos continúan vivos después de 20 meses de seguimiento posterior a la recaída. En el estudio se confirmó que la respuesta clínica a la quimioterapia de inducción es un buen indicador pronóstico (p= 0.0139). El tamaño de tumor tuvo relevancia pronóstica en este estudio, ya que tumores mayores de 200 ml se correlacionaron con un alto riesgo de progresión (p= 0.004).

Los resultados obtenidos por otros grupos es similar a lo encontrado en el presente estudio sobre SE del esqueleto axial no metastático; sin embargo, en nuestro estudio la respuesta histológica no presentó ninguna implicación diagnóstica, similar a lo reportado por el Grupo Cooperativo Italiano; pero el volumen tumoral mayor de 100 cm<sup>3</sup>, en correlación con los niveles de DHL mayores de 150 U/L, tuvieron un peso específico como factores de mal pronóstico.

En nuestro estudio no fue posible analizar de manera separada el uso de cirugía y radioterapia para lograr el control local de la enfermedad, ya que en la mayoría de los casos se utilizaron ambas estrategias de forma concomitante sin lograr una muestra suficiente en el grupo de sólo radioterapia y cirugía para obtener conclusiones contundentes.

Los resultados de esta estrategia terapéutica no fueron sa-



tisfactorios en el tratamiento del SE metastático, donde se obtuvo una SLE del 25%, a pesar del uso de quimioterapia intensa a base de ifosfamida, en combinación con vincristina, adriamicina/actinomicina D en la terapia de neoadyuvancia y con etopósido en la terapia de adyuvancia; de la misma forma, el uso de radioterapia en combinación con cirugía de primera o segunda intención no incidieron en la mejoría de la SLE ni en la SG.

Estos resultados son similares a los del Grupo intergrupar del Sarcoma de Ewing quienes no mostraron ningún beneficio al añadir ifosfamida y etopósido a un régimen estándar de vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y actinomicina D.<sup>14</sup> En los pacientes con metástasis pulmonar/pleural sólo la tasa de curación fue de 30%. Los pacientes que no recibieron radiación en los pulmones obtuvieron resultados precarios que quienes la recibieron.<sup>15</sup> Los pacientes con metástasis ósea o de médula ósea tienen una tasa de curación del 20% al 25%.

Los pacientes que sufren de una combinación metastásica de pulmón, hueso o médula ósea registran una tasa de curación menor al 15%.<sup>16</sup> Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio; por ello, el tratamiento del SE metastático es todavía un reto para el grupo de oncólogos pediatras en el mundo.

Existen terapias intensas, muchas de las cuales incorporan quimioterapia de alta dosis con irradiación total del cuerpo junto a un soporte de células madre; sin embargo, no se muestra mejoría en cuanto a la tasa de supervivencia en pacientes con metástasis a hueso o médula ósea.<sup>17-18</sup> En este momento se desconoce el impacto de una quimioterapia a dosis altas con el apoyo de las células madre periféricas sanguíneas en pacientes con metástasis. Otra línea de investigación se orienta al uso de terapia blanco, en contra de las tirosinas expresadas por el SE; sin embargo, aún no existen resultados que avalen estos estudios.

### Conclusión

El uso del tratamiento multimodal, combinando quimioterapia de neoadyuvancia, radioterapia/cirugía y terapia de adyuvancia, es una estrategia de tratamiento eficiente contra el sarcoma de Ewing axial no metastático; sin embargo, en el

caso del sarcoma de Ewing metastático no se tiene ningún impacto para mejorar la esperanza de vida de estos pacientes, por eso se requieren nuevas estrategias para lograr excelentes resultados.

### Bibliografía

- Kennedy J, Frelinghuysen P, et al. Ewing sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment. *Current Opinion in Pediatrics* 2003;15:53-57.
- Frassica F, Frassica D, et al. Ewing sarcoma of the pelvis. Clinicopathological features and treatment. *J Bone Joint Surg-A* 1993;75:1457-65.
- Coterill SJ, Ahrens S, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: an analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-14.
- Bacci G, Picci P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone. *Cancer* 1998;82:1174-83.
- Cardenas Cardós R, Rivera Luna R, et al. Ewing's sarcoma: prognosis and survival in Mexican children from a single institution. *Ped Hematol Oncol* 1999;16:519-23.
- Rosito P, Mancini A, et al. Italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone. *Cancer* 1999;86:421-28.
- Ahrens S, Hoffmann C, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:186-195.
- Bacci G, Ferrari S, et al. Multimodal therapy for the treatment of non-metastatic Ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:118-24.
- Venkateswaran L, Rodríguez Galindo C, et al. Primary Ewing tumor of the vertebrae: clinical characteristics, prognostic factors, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:30-35.
- Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1460-70.
- Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumor of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur J Cancer* 2002;38:2243-51.
- Ferrari S, Mercuri M, Rosito P, et al. Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. *J Chemother* 1998;10:484-91.
- Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumors and peripheral neuroectodermal tumors: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001;85:1646-54.
- Shamberger RC, Laquaglia MP, Krailo MD, et al. Ewing sarcoma of the rib: results of an intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1154-61.
- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818-29.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Comparison of dose intensified and standard dose chemotherapy for the treatment of non-metastatic Ewing's sarcoma (ES) and primitive neuroectodermal tumor (PNET) of bone and soft tissue: a Pediatric Oncology Group-Children's Cancer Group phase III trial. [Abstract] *Med Pediatr Oncol* 2001;37:A-038,172.
- Dunst J, Jürgens H, Sauer R, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:919-30.
- Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG, No. 8346.

# Intervención emocional y conductual para el niño con cáncer y su familia

## *Behavioral and emotional intervention to child with cancer and his family*

J. Méndez Venegas

*Coordinador de Psicooncología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría  
josemv@servidor.unam.mx*

### Resumen

La psicooncología es una disciplina relativamente nueva que surge como respuesta a los diferentes retos psicosociales que plantea la atención al enfermo oncológico: la problemática emocional, manejo del dolor, adherencia al tratamiento oncológico y cuidados paliativos, entre otros. Ofrecer una atención integral al niño con cáncer, por un equipo interdisciplinario, plantea un nuevo horizonte; ya que son pocos los hospitales que cuentan con el personal entrenado para esta labor, debemos fortalecer programas de formación académica que permitan cubrir las necesidades reales. Es importante considerar como especialista en psicooncología pediátrica, y adquirir el conocimiento básico de oncología pediátrica, complicaciones producidas por los tratamientos oncológicos, las perspectivas teóricas de las estrategias de afrontamiento, neuropsicología, la crisis familiar y el proceso de adaptación de los hermanos, el duelo que produce la pérdida de la salud y, en ocasiones, de la vida; conocer el manejo del duelo como parte de los cuidados paliativos. Al trabajar como apoyo del oncólogo, se deben conocer cada una de las condiciones y etapas de los padecimientos para disminuir la ansiedad del niño y de los padres, ante la noticia del diagnóstico; favorecer la adherencia al tratamiento con intervención psicológica que ofrezca mayor efectividad, preparando al niño y a la familia para la cirugía radical o, bien, para un trasplante de médula ósea, como resultado del manejo interdisciplinario tendrá dos opciones: vigilancia que reintegra a casa y a su ambiente, o enfrentar una condición de fase terminal y la muerte.

### Summary

*Psychooncology is a new discipline appear in response to the psychosocial disorders, is necessary to the control of the cancer patient and his family, focuses in the initial reaction to cancer diagnosis, the emotional problems, pain management, adjustment to the oncology treatment, and the palliative care. Effective communication is increasingly recognized as a core clinical skill. However, there is evidence that health professionals still lack basic communication skill. The integral care to the child with cancer for an interdisciplinary health professional is a new system, in Mexico few hospitals have a staff of professionals specializes; we have need skills, ability of communication, about of pediatric oncology toxicity effects of treatment, of chemotherapy, radiotherapy to late and sharp. When a child is hospitalized, he presents a psychological disorder that not should ignore. When is communicate the diagnosis is broken the style and dynamic of life previous, coping whit the death (true or symbolic) change the familiar relationship, the friends and activity social (school and work), provoke the loss of control, increment the anxiety/depression, aggressive behavior, confusion and uncertainty. As consequence have a behavior, intolerant, angry, aggressive, increase of maternal dependence, fantasy, depression adjustment disorders to the loss of health: life style, brothers, friends, and courage to live. The treatment to the interdisciplinary team has two options; one is the opportunity of return to house with a long-term survivors or coping with terminal condition and death.*

### Antecedentes

La psicooncología es una disciplina relativamente nueva que surge como respuesta a los diferentes retos psicosociales que plantea la atención al enfermo oncológico, como son: la problemática emocional, el adecuado manejo del dolor, la adherencia al tratamiento oncológico y los cuidados paliativos, principalmente.

Las complejas situaciones personales, médicas y terapéuticas a que se enfrentan los pacientes, los hacen más susceptibles al desarrollo de problemas y complicaciones emocionales o sociales de importancia y a una franca disminución en su calidad de vida. Especialidad desarrollada en forma concreta desde 1982 por la doctora Jimmie Holland, en Nueva York, con el interés de ofrecer el cuidado integral al

adulto con cáncer; en México es el doctor Juan I. Romero, quien inició en 1989 la formación de especialistas con el mismo propósito en el Instituto Nacional de Cancerología; es hasta 1994 que surge formalmente el plan de psicooncología pediátrica; Bearison y Mulhern editan el primer texto considerando las características propias de la etapa de desarrollo en que se encuentra el niño, con la propuesta para investigar las creencias, sentimientos, opiniones y conductas con un diseño controlado y respetando la dignidad individual y los intereses individuales del niño con cáncer. Tenemos la fortuna de ser nosotros los que iniciamos con el mismo modelo, haciendo los ajustes necesarios y de acuerdo a nuestra cultura, condiciones sociales, económicas y estructura familiar en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1995.

Es importante considerar que quien se forma como especialista en la psicooncología debe adquirir el conocimiento básico de oncología pediátrica, manejo del dolor, complicaciones producidas por los tratamientos oncológicos, las perspectivas teóricas y de investigación de las estrategias de afrontamiento, neuropsicología, sobre la crisis familiar y el proceso de adaptación de los hermanos, el duelo que produce la pérdida de la salud y en ocasiones de la vida, ya que deberá conocer los principios de manejo del duelo como parte de los cuidados paliativos.

Al trabajar como apoyo del oncólogo debe conocer cada una de las condiciones y etapas de los padecimientos, de tal forma que pueda disminuir la ansiedad del niño y de los padres ante la crisis que produce la noticia del diagnóstico y, posteriormente, favorecer la adherencia al tratamiento con las técnicas psicológicas que son de mayor efectividad, preparando al niño y a la familia para una cirugía radical si fuese necesario o, bien, para un trasplante de médula ósea, y como resultado del manejo interdisciplinario tendrá dos opciones como son la condición de vigilancia que le permite regresar a casa y al medio ambiente del cual llegó, o enfrentar una condición de fase terminal donde la muerte es la conclusión.<sup>1-3</sup> Esto ha favorecido el desarrollo de la psicooncología como un campo interdisciplinario, de apoyo al equipo de oncología, donde el especialista se ocupa de los aspectos psicológicos, psiquiátricos, sociales y conductuales asociados al cáncer desde dos perspectivas: por un lado se podría denominar el aspecto psicosocial que corresponde a las respuestas psicológicas de los pacientes y de sus familiares en las diferentes fases de la enfermedad y, del otro, como el aspecto psicobiológico que comprende al conjunto de factores psicológicos, conductuales y sociales que influyen en la respuesta inmunológica y de alguna forma sobre la morbilidad y mortalidad que hacen que determinados estilos de vida, hábitos, creencias o conductas, puedan afectar la evolución de la enfermedad.

La información sobre el diagnóstico y los resultados de los estudios para estatificar un padecimiento es bien conocida por el médico, pero tendrá que ser traducida a un lenguaje más sencillo y fácil de comprender para que tanto el niño como la familia tengan acceso a ella y, de alguna forma, se

comprenda y adapten a la nueva situación que vivirán. Cada persona evalúa los estímulos de una situación especial, interpreta como irrelevante, malo o bueno, lo que constituye el proceso cognitivo que precede a la emoción producida por la enfermedad,<sup>4</sup> esta propuesta hace necesario que se planee un proyecto de evaluación para conocer esta conducta en los niños con cáncer en nuestro país.

Actualmente, en la República mexicana el cáncer infantil representa la segunda causa de muerte entre los 4 a 14 años de edad. La incidencia de cáncer en 1992, en menores de 15 años, fue de 7 800 nuevos casos anuales reflejando un incremento sostenido del 0.7% por año. En México la incidencia de cáncer de 0 a 18 años es de 120 nuevos casos por millón de habitantes al año.<sup>5</sup> Es por ello que se requiere de un personal mejor entrenado, con calidad académica y humana para ofrecer este servicio; donde la buena voluntad no es suficiente, ya que vivir y afrontar el cáncer es algo más que tratar un tumor o recuperarse de alguna cirugía o terminar un tratamiento terapéutico. La realidad biomédica, de cuidar o ser un paciente con cáncer, genera situaciones estresantes que frecuentemente implican una gama amplia de problemas psicológicos. El cuidador primario se olvida de sus propias necesidades (descanso y alimentación), aumentando el cansancio debido a que crea una relación estrecha con el niño, excluyendo al resto de la familia. Cuando el cuidador olvide menos sus necesidades, más capacidad tendrá para ayudar al paciente.<sup>6</sup>

### Material y métodos

Se realizó un trabajo de investigación encaminado a identificar los estilos de afrontamiento más utilizados por los padres, y su relación con la edad del niño y el tipo de cáncer; ya que de esta manera se podrá determinar cómo los padres pueden reducir los efectos negativos de eventos estresantes en su bienestar emocional y físico, repercutiendo de manera favorable en la salud de su hijo, con lo que se tendrá una base para elaborar y seguir planes de acción efectivos a favor de los padres y el paciente.

Al no existir una forma única de afrontar el cáncer infantil, la adaptación al cáncer debe ser considerada como un proceso dinámico y flexible que depende de las siguientes variables:

a) *Variables personales*: dependen de la edad del niño, su nivel de desarrollo psicoevolutivo con las metas cognitivas, motoras y sociales que debe alcanzar en cada etapa y el grado de comprensión de la enfermedad, favorecido o no por la actitud ante la comunicación del diagnóstico.

b) *Variables propias de la enfermedad*: tipo de cáncer, pronóstico y fase de la enfermedad, con etapas diferenciadas; diagnóstico, tratamiento, recaídas o recurrencias y desenlace: la supervivencia o muerte del niño y el duelo de la familia.

c) *Variables ambientales*: la adaptación de cada miembro de la familia a cada etapa de la enfermedad, las características del funcionamiento familiar, la presencia de otros estresores concurrentes, el apoyo social y económico que ésta tenga y el medio sociocultural.

Los estudios realizados confirman que los niños con



cáncer, incluso los más pequeños, tienen conciencia de que su enfermedad reviste una gravedad especial. Pero a la vez observan que los adultos, en muchos casos, no quieren que ellos se enteren, lo que les lleva a disimular u ocultar lo que ellos van captando, produciéndose un fenómeno denominado como “pretensión mutua” o “conspiración del silencio” mediante el cual se impide que el niño pueda comunicar sus temores, ocasionándole sentimientos de soledad y aislamiento. La creencia en esa necesidad de tener que aparentar “normalidad”, se incrementa conforme se produce el deterioro del niño, aumentando por una parte la ansiedad de los padres de decir algún inconveniente o “meter la pata”, haciendo la relación más tensa y difícil y provocando, por otro lado, mayor aislamiento, ansiedad y desconfianza en el niño.<sup>7</sup> Además, esta actitud oculta sus emociones, lo que puede ser de mayor problema es que esta respuesta les lleve a tomar una decisión negativa y abandonen la propuesta de tratamiento por contar con una inadecuada información o bien por el temor que genera la noticia o de que pueda existir una influencia social o de la red familiar que induce a esta conducta de abandono. Por eso, es importante asistir al médico oncólogo cuando proporciona la información a los padres y a los niños con el objetivo de contener la reacción emocional y escuchar de los padres todas las preguntas que pueden estar relacionadas con un inadecuado proceso de comprensión y adaptación al manejo oncológico.

De los objetivos que se han cumplido, hasta el momento como actividad diaria en el servicio de psicooncología en el INP, han sido con base a los modelos de investigación propuestos y se han logrado establecer algunas metas a corto plazo con los niños y padres, con diferentes modelos de intervención, como:

- Promover el estudio y conocimiento del paciente con cáncer y su familia desde el momento de la sospecha diagnóstica, al momento del diagnóstico, durante los tratamientos, en la recurrencia, en vigilancia, en fase terminal y la muerte, a través de investigaciones psicosociales.

- Estudiar y entender lo que sucede al equipo de salud que se encuentra involucrado en el manejo del paciente oncológico y brindar el apoyo que se requiera.

- Continuar con el intercambio sobre aspectos psicooncológicos, dentro de la medicina y a nivel de la población general, participando en eventos que permitan difundir e intercambiar conocimientos.

- Establecer mayor comunicación con profesionales de la salud interesados en el área (médicos, psicólogos, enfermeras y trabajadoras sociales).

Para lo cual utilizamos un modelo de continuo en el tiempo para el tratamiento integral de un niño con cáncer y su familia, donde los factores psicosociales que forman parte de los antecedentes del desarrollo del menor y de la familia, son datos de gran importancia que es necesario conocer desde el inicio de su padecimiento, a lo largo del tratamiento y sobre todo considerarlo para su reingreso a la sociedad y medio ambiente donde vive una vez que se encuentre en vigilancia o curado.

Es importante que el equipo médico aprenda a reconocer y manejar la reacción emocional al momento del diagnóstico; pueda establecer desde el inicio de la atención, a un niño y su familia, un excelente canal de comunicación ya que de ello dependerá la reacción inicial ante el diagnóstico y de cómo se establece la relación médico-paciente; esta relación es de gran importancia para establecer una adherencia al tratamiento y sobre todo para una confianza estable entre todos.

Proporcionar una mala noticia, como lo es el diagnóstico, por lo regular, la conducta del médico es ofrecer información y concretarse en la sintomatología, la descripción del problema o del diagnóstico y tratamiento, pero uno de los aspectos más difíciles de manejar para el médico es la respuesta emocional.<sup>8,9</sup>

Cuando el paciente con cáncer se hospitaliza se desencadena una serie de alteraciones psicológicas que no pueden ignorarse. Uno, el hecho de conocer el diagnóstico rompe de una manera radical con la dinámica y estilo de vida que anteriormente se llevaba. Dos, el proceso de adaptación a un lugar no agradable, como es el hospital, ya que éste confronta con la muerte (simbólica o real). Sobre todo cuando se trata de una enfermedad avanzada.

El afrontamiento ante el cáncer se inicia desde el impacto del diagnóstico como lo más importante ya que a pesar de los avances en el tratamiento, el diagnóstico de cáncer presupone una amenaza para la vida equiparable a una sentencia de muerte. Esta amenaza a la supervivencia puede ser interpretada de formas diferentes (desafío, amenaza que puede o no ocurrir, daño ya infligido o negación de tal amenaza) que darán lugar a distintos tipos de estilos de adaptación: espíritu de lucha, evitación o negación, fatalismo o aceptación estoica, desesperanza y desamparo o preocupación ansiosa.

A medida que avanza la enfermedad, los síntomas físicos derivados de la propia enfermedad o del tratamiento cobran más importancia ya que suponen una amenaza a la autoimagen del niño y a la imagen que los demás tienen de él, que viene dada por una serie de cambios en el aspecto físico, aptitudes físicas, mentales y los roles sociales. El afrontamiento que el individuo utilice para estos cambios dará lugar a una serie de reacciones emocionales que pueden ser de ansiedad (cuando el factor amenazante es lo primordial), de rabia (cuando se considera un ataque injustificado contra él), de culpa (si se intenta dar una explicación a la enfermedad basada en una causa justificable) o de depresión (si se interpreta como una pérdida o daño).<sup>10,11</sup>

### **Efectos del tratamiento y la conducta**

Otro de los aspectos de gran valor e importancia para el niño, que genera una reacción de conflicto con el equipo médico, son los efectos secundarios del tratamiento, si es quimioterapia o radioterapia; cada uno de ellos produce alteraciones en la fisiología y, por tanto, se acompaña de sensaciones y malestar que forman parte de un cuadro de ansiedad, sus fantasías de abandono aparecen con frecuencia, ya que se

encuentra lejos de casa y piensa que los padres le abandonan; el paciente encuentra recursos para pasarla mejor en el tiempo de hospitalización. Los síntomas depresivos empiezan a dibujarse y las respuestas fisiológicas no tardan en aparecer, sobre todo cuando éstas se asocian con los efectos a corto plazo de la quimioterapia, como son: náusea y vómito, al igual que el dolor. Se presentan alteraciones en el esquema e imagen corporal, ya que la alopecia por quimioterapia o radioterapia se establece como uno de los principales problemas conductuales de ajuste para los niños y con mayor severidad para las niñas.<sup>12</sup>

Es importante mencionar en forma particular el principal temor de los niños y que requiere de un manejo especial, y nos referimos al dolor, que es causado por la venopunción, el aspirado de medula ósea (AMO) y de la punción lumbar (PL) que se repiten con frecuencia a lo largo del tratamiento para lo que se puede hacer uso de los diferentes analgésicos, como los descritos en la escalera analgésica para el manejo de dolor por cáncer<sup>13,14</sup> y que tiene ya mucho tiempo demostrando su efectividad, más los procedimientos psicológicos de evaluación e intervención que fortalecen al niño para enfrentar los procedimientos médicos y disminuyen la percepción del dolor al controlar la ansiedad. La experiencia en estos casos nos demuestra que el uso de instrumentos sencillos como la escala de caritas feliz-triste de McGrath permite evaluar este tipo de reacciones en los niños pequeños; tenemos la experiencia en el INP al menos de unos 600 casos, con edades entre los 3 a los 18 años, donde la escala es de gran utilidad para evaluar dolor y ansiedad previo y posterior a procedimientos dolorosos, con una confiabilidad del 95%.<sup>15</sup>

Con el uso de técnicas psicofisiológicas como las de relajación, respiración diafragmática y de retroalimentación biológica se logró obtener control de la sensación de dolor y de la ansiedad en niños entre los 8 y los 12 años, cuando se les realizó AMO y PL, con un entrenamiento previo a los procedimientos, siendo necesario sólo un espacio de tiempo de 15 minutos previo al evento para que recibieran las instrucciones necesarias, y que fueron entrenados en un promedio de cinco sesiones de 20 minutos de duración antes de ser sometidos a los procedimientos.<sup>16,17</sup>

En los casos que inician el tratamiento, inducción a la remisión o con el propósito de disminuir el volumen tumoral, por lo regular se presenta el dolor con una condición molesta (efectos de toxicidad) que el menor refiere, al igual que la familia, como sufrimiento, donde podemos identificar fatiga, disminución del apetito, irritabilidad, entre otros. Es de gran valor iniciar con intervención conductual y emocional para disminuir esta interpretación negativa que realmente produce altos niveles de tensión y de ansiedad.<sup>18,19</sup>

El tiempo necesario para concluir el tratamiento es variable, por tanto, es necesario mantener a lo largo del mismo un programa de intervención por psicooncología, de tal forma que tanto el niño como los padres logren controlar las emociones. Con esto se fortalece la adherencia, se evita el conflicto con el personal o con otros miembros de la familia.

Con este modelo transdisciplinario es posible obtener un resultado positivo o bien brindar una mejor calidad de vida cuando ya no es posible pensar en la curación.

El hablar de calidad de vida es un tema especial, ya que debemos iniciar por definir el concepto y luego contar con alguna forma de medir esta cualidad humana; para ello se han descrito una enorme cantidad de instrumentos que intentan medir la calidad de vida en diferentes padecimientos; podemos mencionar algunos de los trabajos que hemos realizado: crear una escala para evaluar la calidad de vida en los niños con cáncer, (ECAVI-I) que ha demostrado contar con una confiabilidad y validez dentro de rangos adecuados, por lo que hemos obtenido un resultado favorable para que pueda proponerse como un instrumento con posibilidad de uso en el ámbito nacional en los niños con cáncer, en las diferentes condiciones del manejo oncológico, esto es desde el inicio del tratamiento hasta la fase terminal, ofreciendo un valor cuantificable de esta variable de tal importancia.<sup>20</sup> Analizar las diferencias entre la evaluación subjetiva y objetiva de la calidad de vida en niños mexicanos con LLA y evaluar las diferentes dimensiones de calidad de vida, en niños y a sus cuidadores primarios se les aplicó el inventario de calidad de vida. Se trató de dos versiones paralelas del inventario, una para niños y otra para sus cuidadores. Cada uno de los inventarios constó de 60 reactivos dicotómicos (sí/no); asimismo, las preguntas fueron agrupadas para evaluar cuatro dimensiones de calidad de vida: dimensiones físicas, síntomas y efectos secundarios, psicológicos y sociales. Los instrumentos fueron construidos y validados, con un alfa de Crombach de 0.8190 para los niños, de 0.8078 para cuidadores primarios y de 0.8105 para la totalidad del inventario. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación subjetiva y objetiva en la fase de inducción. La dimensión psicológica obtuvo puntajes estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ) con respecto a las otras dimensiones en los niños; mientras que en sus cuidadores primarios lo obtuvo la dimensión síntomas ( $p < 0.01$ ), siguiendo los modelos propuestos por otros autores como Goodwin,<sup>21</sup> buscando a largo plazo realizar estudios prospectivos que permitan evaluar los efectos a corto y largo plazo de los tratamientos en la población nacional, como se realiza en otros medios.<sup>22</sup>

Comúnmente en la fase de vigilancia sólo se explora la condición física del paciente, pero en el caso del niño que sobrevive a un padecimiento oncológico se ha planteado realizar una vigilancia y seguimiento de su desarrollo psicosocial, como parte de su reintegración al medio ambiente, donde tendrá que confrontarse con las preguntas y condiciones que en algunos lugares se presentan como patrón de creencias acerca de algunas enfermedades. Sobre todo considerando la condición sociocultural de nuestro país.

## Resultados

Los resultados obtenidos hasta el momento de los pacientes en vigilancia de una muestra de 325 casos de las diversas patologías oncológicas, lo que se presenta como principal

complicación son: problemas en desarrollo de habilidades escolares, trastornos del aprendizaje, de la lectoescritura o de las matemáticas, bajo rendimiento escolar en aproximadamente 60% de los casos, alteraciones en la adquisición del lenguaje cuando el niño inició su padecimiento antes que la expresión del lenguaje; estos datos pueden relacionarse con la neurotoxicidad y ototoxicidad del tratamiento por la quimioterapia o radioterapia, a las limitaciones de estimulación del medio ambiente familiar, problemas en la enseñanza escolar, etcétera; con relación a los trastornos de ajuste emocional y social, este problema se presenta en una proporción baja, sólo 25% de los casos registran problemas en la integración e interacción social, con los amigos, noviazgo, etcétera. Esto se observa en la mayoría de los casos de los niños que fueron sometidos a cirugía radical, como son los casos de retinoblastoma o de osteosarcoma.<sup>23,24</sup>

El problema que se mantiene en 90% de los casos es que los padres, y en general la familia, les limita con sobreprotección, exceso de cuidados físicos, no les permiten adquirir con facilidad la independencia y autonomía que favorece su desarrollo como individuo, una vez que han logrado vencer a la enfermedad.

Nos proponemos mantener la vigilancia hasta los 20 años de edad, con el objetivo de conocer su desarrollo sexual, vida de pareja y la posibilidad de reproducción, sobre todo en los casos donde se sospecha esterilidad.<sup>23-27</sup>

Por lo que podemos recomendar que una clínica de vigilancia oncológica incluya los estudios neuropsicológicos, de ajuste psicosocial, de calidad de vida, como un objetivo específico y básico de su trabajo diario.

Recientemente Eapen refiere en un estudio con 38 niños en los Emiratos Árabes, entre los 5 y 15 años, donde el principal problema que se presentó es la desesperanza en la familia, con una pobre comunicación y dificultad para entender con la experiencia de la enfermedad, lo que por consecuencia provoca que los menores presenten alteraciones en la conducta, dificultad para expresar sus emociones y una pobre autopercepción, y autoconcepto.<sup>27</sup> Por lo que la vigilancia, en un periodo mayor a 10 años nos puede apoyar para realmente establecer y conocer cuáles son los aspectos psicosociales más importantes que correlacionan con cada uno de los aspectos importantes de la enfermedad oncológica en los niños.

### Conclusiones

Este nuevo enfoque ofrece la opción de una atención integral al niño con cáncer por un equipo interdisciplinario, nos plantea un nuevo horizonte sobre todo en México y Latinoamérica, ya que son pocos los hospitales que cuentan con el personal entrenado que puede hacer esta labor, y de no existir personal debemos fortalecer programas de formación académica que permitan cubrir la necesidades reales de cada institución, como se ha realizado en España, Argentina y, en este momento, en el Instituto Nacional de Cancerología, por el bienestar de los niños y su familia, por lo que la experiencia que se ha logrado

en estos 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría como parte del servicio de Oncología<sup>28</sup> puede y debe iniciar un modelo de intervención conductual y emocional para el beneficio del niño y su familia cuando se presenta una enfermedad como lo es el cáncer y ofrecer realmente una mejor calidad de vida.

### Bibliografía

1. Adams-Greenly M. Psychosocial assessment and intervention at initial diagnosis. *Pediatrician* 1991;18:3-10.
2. Angerami Camon V, Rodríguez F, Berger R, Serbastiani R. *Psicología hospitalar. Teoría e práctica*. 4ª edición. Biblioteca Pioneira de Ciências Sociais. Sao Paulo; Brasil: 1999.
3. Bearison, D, Mulhern R. *Pediatric psychooncology*. Oxford University Press. N.Y. 1994.
4. Veldhuizen A, Last B. *Children with cancer. Communication and emotions*. Svet & Zeitlinger Publisher; Amsterdam:1991.
5. Rivera Luna R. *Panorama del niño con enfermedades malignas en México*. Acta Pediátrica de México 2003;Vol. 24 (4):217-19.
6. De la Huerta R, Corona J. *Evaluación de los estilos de afrontamiento en cuidadores primarios de niños con cáncer*. Tesis de Licenciatura de la Facultad de Psicología, UNAM; 2003.
7. Pedreira JL, Palanca J. *Psico-oncología Pediátrica*. En: Pereira JL (editores). *Condicionantes psicosomáticos y su tratamiento en la infancia y la adolescencia: agresividad, violencia, insomnio, medios de comunicación*, SIDA. 2001. p. 207-222.
8. Vegni E, Zannini L, Visioli S, Moja E. Giving bad news: a GPs' narrative perspective. *Supportive care in cancer* 2001;10:1-12.
9. Gómez Sancho M. *Cómo dar las malas noticias en medicina*. España: Aran Ediciones; 1998.
10. Kubler Ross E. *Sobre los muertos y los moribundos*. Grijalbo; 1975.
11. Kubler Ross E. *La rueda de la vida*. Ediciones Grafo: España; 1998.
12. Fritz G, Spirito A. *Pediatric Consultation*. En: Fritz G, Mattison R, Nurcombe B, Spirito A. *Child and adolescent mental health consultation in hospital, schools and courts*. Section I. 7-67. American Psychiatric Press: Washington D.C.; 1993.
13. Sternback R Pain. *A psycho physiological analysis*. Academic Press; 1968.
14. Aréchiga G, et al. *Dolor y paliación*. Ediciones Cuéllar: México; 2001.
15. Sánchez M, Vera L. *La importancia de los métodos psicológicos en el control del dolor por procedimientos de diagnóstico y tratamiento del cáncer pediátrico*. Tesis de licenciatura, Facultad de Psicología: UNAM; 1997.
16. Aguirre J. *Técnicas cognitivas conductuales y retroalimentación biológica en el tratamiento del dolor agudo por venopunción*. Tesis de licenciatura, Facultad de Psicología: UNAM; 2001.
17. Horne D, Vatinamidis P, Carerl A, Rodríguez G. *Preparación de pacientes para procedimientos médicos invasivos y quirúrgicos: aspectos cognitivos y conductuales*. Facultad de Psicología: UNAM; 2000.
18. Bloch S, Kissane D. *Psychotherapies in psycho-oncology*. The British Journal of Psychiatry 2000;177:112-16.
19. Frank N, Brown R, Blount R, Bunke V. Predictors of affective responses of mothers and fathers of children with cancer. *Psycho-oncology* 2001; 10:293-304.
20. Palomares C. *Inventario de calidad de vida del niño con leucemia aguda linfoblástica: creación, confiabilidad y aplicación*. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza: UNAM; 2000.
21. Goodwing D, Booggs S, Graham Pole J. *Development and validation of the pediatric oncology. Quality of life scale*. Psychological Assessment 1994;Vol. 6(4):321-328.
22. Pemberger S, Jagsch R, Frey E, Felder Puig R, Gadner H, Kryspin Exner H, Topf R. *Quality of life in long-term childhood cancer survivor and the relation of late effects and subjective well-being*. *Supportive Care in Cancer* 2004; 10:1007.
23. Anderson V, Smibert E, Ekert H, Godber T. *Intellectual, educational, and behavioral sequelae after cranial irradiation and chemotherapy*. Archives of Disease in Childhood 1994;70:476-483.
24. Gamis A, Nesbit M. *Neuropsychologic (cognitive) disabilities in long-term survivor of childhood cancer*. *Pediatrician* 1991;18:11-19.
25. Byrne J. *Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors*. *Medical and Pediatric Oncology* 1999;33:24-28.
26. Cahng P. *Psychosocial needs or long-term childhood cancer survivors: A review of literature*. *Pediatrician* 1991;18:20-24.
27. Eapen V, Revesz T. *Psychosocial correlates of pediatric cancer in the United Arab Emirates*. *Supportive care in cancer* 2003;10:20-42.
28. Méndez J. *Psicooncología pediátrica: un modelo de intervención cognitivo-conductual en niños con cáncer*. En: Rodríguez G. *Medicina conductual en México*. Editorial Porrúa Hermanos: México; 2004, Tomo I. P. 265-298.

# Rabdomiosarcoma de extremidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría

## *Extremity rhabdomyosarcoma. Experience of the National Institute of Pediatrics, Mexico*

R. Cárdenas Cardos,\* R. Rivera Luna,\* A. Olaya Vargas,\* C. Calderón Elvir,\*\*  
R. Rodríguez Jurado,\*\*\* J. Amador Zarco\*\*\*\*

\*Subdirección de Hemato-oncología, \*\*Departamento de Cirugía Oncológica, \*\*\*Departamento de Patología, \*\*\*\*Departamento de Radioterapia/Instituto Nacional de Pediatría

### Resumen

**Antecedentes.** El rabdomiosarcoma es la neoplasia maligna más frecuente de las partes blandas, ocupa el noveno lugar en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y, de éstos, el de extremidades registra 20%. El presente estudio tiene la finalidad de conocer la frecuencia y sobrevida de los rabdomiosarcomas de extremidades en el INP.

**Material y métodos.** En un periodo de 10 años (1984-1994) se diagnosticaron 13 rabdomiosarcomas de extremidades.

**Resultados.** El sitio de presentación usual fue el cuádriceps izquierdo, predominó la histología alveolar, ocho pacientes en etapa III y cinco en IV, todos recibieron quimioterapia y sólo siete radioterapia; abandonaron, tres; nueve murieron y uno vive con una sobrevida del 10% a 10 meses.

**Conclusiones.** El rabdomiosarcoma de extremidades es reconocido como de pronóstico desfavorable durante la etapa de diagnóstico, así como por su histología.

**Palabras clave:** rabdomiosarcoma de extremidades, cuádriceps izquierdo, histología alveolar.

### Summary

**Background.** The rhabdomyosarcoma (RMS) is the most frequent soft tissue tumor in children. Is the gTH cause of cancer at the Instituto Nacional de Pediatría (INP), of all RMS, the extremity localization is 20%. The aim of this study is to know the frequency and survival of extremity RMS.

**Methods and patients.** In a period of ten years, 13 patients with diagnosis of extremity RMS were enrolled in this study.

**Results.** The most frequent site of presentation was the upper limb, the left quadriceps. The predominant histology was the alveolar subtype. All patients were in advance stages 8/13 (III), and 5/13 (IV). The treatment consisted in chemotherapy for all patients; only 7 cases were able to received radiotherapy. The final status for the patients were: 9 died, 3 quitted the treatment and only one patient could survive (10%) at ten months.

**Conclusions.** Despite the multimodal treatment and enhancement in support therapy, the extremity RMS is one with the worst prognosis, due to mostly all the cases had unfavorable prognostic factors in regards the histology and advanced stages.

**Key words:** rhabdomyosarcoma extremity, left quadriceps, alveolar histology.

### Introducción

El rabdomiosarcoma (RMS) es la neoplasia más común de tejidos blandos de la infancia; ocupa el noveno lugar de los tumores sólidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).<sup>1</sup> Pacientes con enfermedad diseminada tienen una respuesta parcial pero, después, hay recurrencia dentro de los dos primeros años del diagnóstico en pacientes que registran enfermedad no metastásica.<sup>2,3</sup>

Haciendo énfasis en el sitio anatómico de presentación, la

sobrevida en los dos o tres años del diagnóstico es del 68% al 74% para los RMS de cabeza, cuello y tracto genitourinario,<sup>4,5</sup> estos resultados favorables no se reportan para los RMS de extremidades. Sutow y colaboradores,<sup>6</sup> en un estudio retrospectivo describieron a las extremidades como un sitio desfavorable para la sobrevida; estas conclusiones fueron confirmadas por otros autores.<sup>5,7</sup> El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia institucional y la respuesta al tratamiento en sus tres modalidades terapéuticas y su sobrevida.

### Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de 62 niños con diagnóstico de RMS, en un periodo de 10 años (1984-1994) en el

**Correspondencia:** Dra. Rocio Cárdenas Cardós, jefe del Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, 04530, México, D.F. Teléfono: 10840900 ext. 1339 y 1084, 5527, directo y fax. Correo electrónico: oncoped\_inp@hotmail.com



Tabla 1. Histología y sitio

Histología	Cabeza y cuello n= 13	PM	Orbita	Genitourinario n= 13	Extremidades n= 13	Total
Embrionario	5	5	12	9	4	35
Alveolar	5	4	3	3	8	23
Indiferenciado	1	1	0	1	1	4
<b>Total</b>	11	10	15	13	13	62

C y C= Cabeza y cuello PM = Parameninge O= Orbita

INP; la distribución de pacientes por sitios anatómicos se muestran en la tabla 1. Se recopiló: edad al diagnóstico, sexo, cuadro clínico, sitio de presentación, histología y etapa según IRS (*Intergroup rhabdomyosarcoma study*).<sup>8</sup>

Se definió como: etapa I, tumor localizado, completamente resecado, confinado al sitio de origen; II, tumor localizado, completamente resecado con tumor microscópico residual, afección a ganglios completamente resecados; III, enfermedad local o regional al microscopio visible después de la biopsia, y etapa IV metástasis a distancia al diagnóstico. El plan terapéutico en pacientes con tumor regional fue biopsia seguida de quimioterapia que varió de acuerdo a la época en que fueron tratados; se utilizó (VAC) vincristina 1.5 fr/m<sup>2</sup>/dosis, actinomicina D 15 µg/kg/día por cinco días y ciclofosfamida 10 mg/kg/día por tres días cada 21 días; en algunos, se intercaló adriamicina a 35 mg/m<sup>2</sup>/día por dos días y el último esquema fue de IRS III;<sup>9</sup> al recaer se rescataban con cisplatino 90 mg/m<sup>2</sup>/dosis más etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/día por tres días.

Se valoró respuesta al tratamiento después del cuarto ciclo; todos los pacientes en etapa III y IV recibieron 45 a 65 Gys de radioterapia entre la semana cinco y 12. Se tomó en cuenta la toxicidad por quimioterapia; en el caso de presentar, se modificaron las dosis de acuerdo a la tolerancia clínica de cada paciente o se discontinuó de forma temporal al tener sepsis con neutropenia. Se suspendió por completo la adriamicina ante la evidencia de cardiotoxicidad. Se investigó el estado actual de los pacientes.

### Resultados

De los 62 niños con diagnóstico de RMS, 13 fueron de extremidades; el sitio más frecuente de presentación fue el cuádriceps izquierdo (tabla 2), seis casos; en pie izquierdo, dos; tríceps derecho, dos, y en mano izquierda, pie derecho y cuádriceps derecho uno, en forma respectiva. La edad promedio al diagnóstico fue de 102 meses, con una variación de tres años a 14 años; de éstos, 10 fueron femeninos y tres masculinos. La manifestación clínica, motivo del ingreso, fue un

Tabla 2. Resultado de tratamiento en rabdomiosarcoma de extremidades

Paciente	Edad	Sexo	Clínica	Histología	Etapa	Sitio	Tratamiento	Toxicidad	Evolución
1	11	F	Tumor	E	III	MTD	QT		M
2	9	F	Tumor	A	IV SNC	MPI	QT, RT		M
3	14	F	Tumor	A	III	Pie der.	QT, RT	Ins. renal	M
4	9	F	Tumor	1	III	MPI	QT	Neutropenia	M
5	10	H	Tumor	E	III	MTD	QT, RT		M
6	11	F	Tumor	E	III	MPI	QT	Neutropenia	V
7	9	H	Tumor	A	III gang	MPI	QT,		M
8	12	F	Tumor	E	III	Pie izq.	QT, AMP		M
9	9	F	Tumor	A	III	Pie izq.	AT	Ins. renal	M
10	10	F	Tumor	A	IV hueso	MPD y pelvis	AT, RT		ACAT
11	12	H	Tumor	A	IV MO SNC, hueso	MPI	AT, RT	Mucositis	ACAT
12	3	F	Tumor	A	IV MO	MPI	QT		ACAT
13	8	F	Tumor	A	IV hueso	Mano izq.	QT, RT	Neuropatía	V

M: muerto

V: vivo

Acat: abandono con actividad tumoral

I: Indiferenciado, E: embrionario, A: alveolar, MO: médula ósea, SNC: sistema nervioso central, MPD: miembro pélvico derecho, MPI: miembro pélvico izquierdo, MTD: miembro torácico derecho, AMP: amputación, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

tumor en la región afectada, seguida de dolor. El patrón histológico que predominó fue el alveolar en ocho pacientes, cuatro embrionarios y uno indiferenciado.

Las etapas al momento del diagnóstico fueron etapa III ocho pacientes y etapa IV cinco; uno con metástasis a médula ósea, sistema nervioso central y dos a huesos. Los 13 pacientes recibieron quimioterapia, 11 con VAC y adriamicina, uno con VAC y uno con IRS III; de los 13 casos recayeron tres y fueron rescatados con cisplatino y etopósido. La toxicidad fue neutropenia, mucositis, neuropatía por vincristina y tubulopatía por cisplatino en los pacientes que recayeron. Sólo siete recibieron radioterapia al sitio primario con su relevo ganglionar, y uno además a sistema nervioso central. De los 13 pacientes, uno vive con histología embrionaria en cuádriceps izquierdo, con una sobrevida libre de enfermedad del 10% a 10 meses de iniciada la vigilancia. Recayeron tres niños de etapa III: a canal medular, a sistema nervioso central y al primario, y a sistema nervioso central y médula ósea, cada uno.

### Discusión

El RMS de extremidades es reconocido como pronóstico desfavorable, a diferencia de los RMS de otros sitios anatómicos, con excepción de los no orbitarios de cabeza y cuello.<sup>5-7</sup> La sobrevida de estos 13 pacientes es comparable con 10% al 38% de 10 a 36 meses de sobrevida, reportada en otras series para pacientes con tumores de extremidades; a diferencia del 53 al 68% de los tumores que no son de extremidades.<sup>9</sup> En este estudio la impresión de una sobrevida desfavorable fue que los pacientes tenían enfermedad residual microscópica diseminada, todos en etapa III o IV. La edad, histología y etapa al diagnóstico se definen como factores que influyen en la sobrevida.<sup>10</sup>

En el presente estudio, el estadio es el principal factor pronóstico, seguido de la histología. El porcentaje de pacientes que tuvieron histología alveolar fue del 61% contra 44% de lo reportado en otras series.<sup>11</sup> Esto también contrasta con la sobrevida de RMS orbitarios y genitourinarios, donde el pronóstico es mejor que quienes presentan histología alveolar.<sup>12,13</sup>

La quimioterapia dividida como “época”, dada con VAC+adriamicina y rescatados con cisplatino y etopósido, es debido al periodo de tratamiento de 12 pacientes que fue de 1984 a 1992; el contemporáneo es de 1993 con el IRS III en un paciente que está vivo. La presencia de ganglios positivos se presenta hasta en 12% de pacientes con RMS en extremidades;<sup>14</sup> comparado con 24% de los RMS genitourinarios y 14% del resto del sitio de manifestación, el compromiso ganglionar no tiene influencia histológica y el subtipo alveolar

no se asocia a compromiso ganglionar; se hace mención a los ganglios linfáticos, ya que el IRS registra una sobrevida del 80% a tres años para los que tienen ganglios negativos, a diferencia del 46% para aquellos con ganglios positivos,<sup>15</sup> que se les asocia un mayor índice de recaídas o de enfermedad metastásica al diagnóstico.<sup>16</sup>

De los 10 pacientes que tuvieron afección a extremidades inferiores, sólo en uno se encontró ganglios retroperitoneales positivos; este hallazgo no coincide con lo reportado por Ortega y colaboradores,<sup>17</sup> donde ocho de nueve pacientes con tumor en extremidades inferiores tuvieron enfermedad intrabdominal. En este estudio las etapas fueron III y IV, a pesar de recibir radioterapia al primer relevo ganglionar, fallcieron. Los patrones de recaída se observaron en necropsias y se asocian a médula ósea y corazón.<sup>18</sup>

Ransom, en 1977,<sup>9</sup> reportó una entidad similar a médula ósea y a sistema nervioso central en la serie, dos pacientes en etapa III (uno con tumor primario a cuádriceps y otro en pie izquierdo) recayeron a sistema nervioso central, demostrados por tomografía axial computarizada; se encontraron implantes epidurales atribuidos su invasión a la cavidad medular. Uno de los pacientes con RMS alveolar en pie izquierdo en etapa III recayó al primario; seis meses después de iniciar el tratamiento y de recibir radioterapia se le amputó y, aun así, falleció por actividad a sistema nervioso central y médula ósea.

Las recomendaciones del abordaje quirúrgico son salvar la extremidad, hasta donde sea posible, realizar una resección total limpiando márgenes microscópicos residuales, y se recomienda una segunda cirugía para rescatar los residuales y conservar la extremidad, pero si la enfermedad es masiva y recurrente se indica la amputación.<sup>14</sup> El mayor problema que existe en el manejo de pacientes con RMS de extremidades es su alta incidencia de diseminación aunada al subtipo histológico alveolar que se asocia a resistencia y a la presencia de la t (2;13).<sup>13</sup>

Los pacientes en etapa I y II responden bien a las tres modalidades terapéuticas: cirugía, quimioterapia y radioterapia;<sup>9</sup> las etapas III y IV deberán utilizar una terapia más intensa multimodal, en el IRS IV piloto<sup>19,20</sup> recomiendan dos regímenes, uno con (VAI) que es vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/día por 12 semanas; actinomicina D 0.015 mg/kg/día por cinco días cada 21 días por cinco dosis; infosfamida con mesna a 2.8 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, evaluando respuesta en la semana ocho y 16; después, continuar con VAI cada 21 días por un año. También (VIE) vincristina a 1.5 mg/m<sup>2</sup>/día por 12 semanas; etopósido a 100 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días; ifosfamida a 1.8 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, se evalúa de la misma forma que el esquema con VAI. La prescripción se apoya con la administración de factor estimulante de colonias para disminuir la

posibilidad de neutropenia o del mismo periodo; de forma paralela, se reducen periodos de sepsis, con este esquema la respuesta es del 67.6% en RMS en etapa I y II, ya que las etapas III y IV no son mayores del 45%.

Los pacientes con RMS de extremidades en etapa III y IV deberán ser tratados de manera intensa, utilizando cirugía, radioterapia y esquemas poderosos de quimioterapia. En pacientes que presentan recaída su pronóstico es desfavorable y fallecen de forma rápida.

#### Bibliografía

1. Cárdenas C. Rabdomiosarcoma y sarcoma de partes blandas. En: Rivera LR (editor). Diagnóstico del niño con cáncer. México: Mosby; 1994. p. 273-78.
2. Pratt CB, Hustu HO, Fleming YA, Pinkel D. Coordinated treatment of childhood rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy. *J Pediatr* 1972;74:791-4.
3. Pullen DJ, Dymont PG, Humphrey GB, Lane DM, Ragab AH. Combined chemotherapy in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemother* 1975;59:359-65.
4. Donaldson SS, Castro J, Wilbur J, Jesse R Jr. Rhabdomyosarcoma of head and neck in children. *Cancer* 1973;31:26-35.
5. Fernandez C, Sutow H, Merino O, George S. Childhood rhabdomyosarcoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;123:588-97.
6. Sutow W, Sullivan M, Ried H, Tylor H, Friffith K. Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1970;25:1384-90.
7. Jaffe N, Filler RM, Faber S. Rhabdomyosarcoma in children, improved outlook sit a multidisciplinary approach. *Am J Surg* 1973;125:482-7.
8. Eugene S. Rhabdomyosarcoma: new dimensions in management. *Semin Pediatr Oncol* 1993;2:47-58.
9. Laurence J, Pratt B, Ellen Shanks. Childhood rhabdomyosarcoma of the extremity: results of combined modality therapy. *Cancer* 1977;40:2810-6.
10. Hays D, Soule E, Walter L, Gehan E, Harold M, Danaldson M, Raney B, Melvin Tefft. Extremity lesions in the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS Y): a preliminary report. *Cancer* 1982;48:1-8.
11. Maurer H, Moon T, Donaldson M. The intergroup rhabdomyosarcoma study: a preliminary report. *Cancer* 1977;40:2015-26.
12. Ghavimi f, Mandel L, Sella G. Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma of the extremity. *Cancer* 1989;64:2233-37.
13. La Quaglia M, Ghavimi F, Penenber D. Factor predictive of mortality in pediatric extremity rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1990;25:238-44.
14. Eugene S Wiener. Rhabdomyosarcoma: new dimensions in management. *J Pediatr Surg* 1993;2:47-58.
15. Laurence W, Hays D, Heyn R. Surgical Lessons from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS) pertaining to extremity tumors. *World J Surg* 1988;12:676-84.
16. William C, Edmund A, Abdelsalam H, Ragab P, Donaldson S, Christopher F, Hays D, Ortega J, Newton W, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-30.
17. Ortega J, Wharam M, Gehan E. Clinical features and end results of therapy for children with rhabdomyosarcoma in children. *J Clin Oncol* 1991;9:796-801.
18. Pratt C, Dugger D, Hohnson W, and Ainger L. Metastatic involvement of the heart in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1973;31:1492-7.
19. Raney B, Lisa G, foreman J, Khan F, Newton W, Ortega J, Abdelsalam R, Moody W, Wiener E, Maurer H. Renal Toxicity of ifosfamide in pilot regimens of the intergroup rhabdomyosarcoma study for patients with gross residual tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:286-95.
20. Ortega J, Abdelsalam H, Edmund A, Donaldson S, Wiener E, Webber B, Maurer HA. Feasibility, toxicity, and efficacy study of ifosfamide, actinomycin D, and vincristine for the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:S15-20.



# Resultados de ocho años en el tratamiento de osteosarcoma. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría

## *Osteosarcoma, results of eight years of treatment, experience of the National Institute of Pediatrics, Mexico*

A.M. Niembro Zúñiga,\* A. Castellanos Toledo,\* P. Gutiérrez Castrellón,\*\*  
R. Cárdenas Cardos,\* C. Calderón Elvir,\*\*\* R. Rivera Luna\*

\*Servicio de Oncología, \*\*Jefe del Departamento de Investigación Clínica, \*\*\*Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica/Instituto Nacional de Pediatría

### Resumen

**Antecedentes.** El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en edad pediátrica. El uso de quimioterapia intensa incrementó la sobrevida libre de enfermedad en 70% de pacientes sin metástasis.

**Objetivo.** Conocer la experiencia de los últimos ocho años en el tratamiento del osteosarcoma con un esquema intensivo de quimioterapia.

**Diseño.** Es un estudio retrospectivo que analiza los casos de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, y que fueron sometidos a quimioterapia y cirugía en un periodo de ocho años.

**Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que ingresaron al Departamento de Oncología entre enero de 1991 a diciembre de 1998.

**Resultados.** De 58 pacientes analizados se encontraron los siguientes resultados: edad media 11.6 años; localización en fémur distal, 59%; histología predominante osteosarcoma osteoblástico. Se preservaron 33 extremidades, 31% con metastásicos al diagnóstico, siendo el pulmón el sitio principal. El esquema de quimioterapia utilizado fue adriamicina, cisplatino VP 16 y ciclofosfamida. La supervivencia global fue de 43% a 43 meses de seguimiento. La sobrevida libre de enfermedad para el grupo de los no metastásicos fue de 48%. Los pacientes con preservación tuvieron una SLE de 51% a 41 meses.

**Conclusiones.** En el Departamento de Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría, la gran mayoría de los pacientes se encuentra en estadios avanzados; por ello, la supervivencia no es alentadora. Se debe realizar estudios con esquemas intensivos de quimioterapia y así ofrecer una mejor esperanza de vida a los niños.

**Palabras clave:** osteosarcoma, tejidos blandos, respuesta histopatológica, enfermedad metastásica.

### Summary

**Background.** Osteosarcoma is the most frequent malignant osseous tumor in pediatric patients. In non-metastatic patients the use of intensive chemotherapy has increased free survival more than 70%.

**Purpose.** The aim of this study is to know the experience of the last eight years in the treatment of osteosarcoma with an intensive chemotherapy scheme.

**Patients and methods.** This is a retrospective study that analyses the cases of patients diagnosed with osteosarcoma, treated at the Oncologic Department of INP, during a period of eight years (January 91 to December 98). In all cases the completed files were revised.

**Results.** We found the following results: the average of age was 11.6 years; the most frequent site of presentation was distal femur (59%); in regards the histology; osteoblastic osteosarcoma was predominant. 33 extremities were preserved; 31% of patients were metastatic at diagnosis, the lung was the main site of metastatic disease. The chemotherapy regimen was Adriamycin/Cisplatinum as neoadjuvant phase and VP 16/Cyclophosphamide as a second phase. The overall survival was 43% at 43 months of follow up. Disease free survival (DSF) for the non-metastatic group was 48%. Those patients with extremity preservation, had (DSF) of 51% at 41 months.

**Conclusion.** The majority of our patients showed an advanced disease at diagnosis, so the expectancy of survival is not very encouraging. We believe the necessity to design new intensive protocols of treatment will offer better life expectancy for these children.

**Key words:** osteosarcoma, involucre to soft tissues, histopathological response, metastatic disease.

## Antecedentes

El osteosarcoma es un tumor óseo maligno de origen mesenquimatoso que tiene como característica principal la producción de material osteoide. Los tumores óseos ocupan el sexto lugar entre las neoplasias malignas en infantes, y es la tercera causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes.<sup>1</sup> Su presentación frecuente es en la adolescencia, por ser la etapa donde ocurre un mayor crecimiento óseo. El promedio de edad al diagnóstico es de 12 años con un predominio en el sexo masculino de 1.6 a 1.2.<sup>3</sup> El sitio de aparición es a nivel metafisiario en huesos largos y, en forma principal, en los tercios distal de fémur y proximal de tibia y húmero, por orden de frecuencia.<sup>4</sup>

La etiología es desconocida; se señala una causa viral; basados en estudios experimentales se conocen algunos factores predisponentes, de los cuales el más reconocido es la radioterapia ionizante que incrementa hasta 2000 veces el riesgo de desarrollar esta neoplasia; se documenta en pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia;<sup>5</sup> el uso de quimioterapia con agentes alquilantes<sup>6</sup> y diversos padecimientos a nivel óseo, como la enfermedad de Paget, acondromatosis múltiple (enfermedad de Ollier) y el síndrome de Mafucci, son otros factores asociados al osteosarcoma.

La alteración genética que se encuentra en estos pacientes se localiza en el cromosoma 13q14; es la misma alteración en pacientes con retinoblastoma, esto explica la asociación entre estas dos neoplasias, sobre todo en cuanto al osteosarcoma, como segunda neoplasia, en aquellos pacientes que tuvieron retinoblastoma.<sup>4</sup>

Existen varios tipos de osteosarcoma, de acuerdo a sus características clínicas, radiográficas e histológicas; el grupo principal lo constituyen los osteosarcomas convencionales siendo tres variantes: osteoblástico que se encuentra en 50%; condroblástico, llamado así por su diferenciación hacia tejido cartilaginoso, observado en 25%; y fibroblástico que ocupa el restante 25% de pacientes. Asimismo, existen otras variantes de osteosarcoma: telangiectásico que ocurre en 3% de los casos y de manera radiográfica tiene un aspecto similar a un quiste aneurismático que suele confundirse; células pequeñas que es aún más raro en niños, periosteal y paraosteal o yuxtacortical; éste tiene un comportamiento benigno y es curable sólo con cirugía.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones clínicas principales en esta entidad tiene una duración promedio de tres meses y son: dolor local, aumento de volumen del hueso afectado con limitación para la deambulación, así como afección variable a tejidos blandos adyacentes y neoformación vascular. Otros síntomas, como fiebre y pérdida de peso, ocurren en presencia de enfermedad metastásica.<sup>3</sup>

Dentro de los estudios de evaluación que se deben realizar al momento del diagnóstico, además de la exploración física, son los exámenes de laboratorio, como la determinación de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) que se

elevan en 30 y 40% de los casos y manifiestan una extensión de la enfermedad.<sup>7</sup>

Los estudios de gabinete necesarios son las radiografías simples del tumor primario que sugieren el diagnóstico, al mostrar lesiones blásticas, líticas o mixtas con la destrucción de la corteza y el periostio, con infiltración de los tejidos blandos. La tomografía computada y la resonancia magnética son útiles al indicar la extensión intraósea e intramedular del tumor, así como la infiltración, a nivel muscular, articular o en tejido subcutáneo y estructuras neurovasculares.<sup>8</sup> Un rastreo óseo con radionúclidos, como el Tecnecio 99, indica también la extensión tumoral en el hueso afectado, así como la presencia de enfermedad a otros huesos o metástasis saltatorias.<sup>9</sup>

El osteosarcoma es un tumor de alta malignidad y metastásico; 90% de los pacientes que desarrollan metástasis es a nivel pulmonar; es imprescindible efectuar tomografía computada ya que 20% de las metástasis no son visibles en las radiografías simples de tórax;<sup>10,11</sup> se estima que 80% de los pacientes tienen metástasis pulmonares subclínicas microscópicas al tiempo del diagnóstico.

Los factores pronósticos encontrados son: enfermedad metastásica, tamaño y respuesta histológica posterior a la quimioterapia primaria, ésta es evaluada sobre criterios de Rosen en grados del I al IV, los cuales son de una mayor respuesta, con un alto grado de necrosis y sin evidencia de tumor viable.<sup>4,12</sup>

El tratamiento del osteosarcoma ha evolucionado desde la amputación o cirugía radical, como única modalidad terapéutica en la década de los años 70, hasta la introducción de la quimioterapia, pasando por el uso de la radioterapia con una mala respuesta ya que no es tumor radiosensible.<sup>3,4,13,14</sup> Algunos de los agentes quimioterapéuticos que tienen utilidad son: metotrexate, cisplatino, ifosfamida y adriamicina. El uso de la quimioterapia se inició en la década de los años 70 al utilizarla en ensayos clínicos, en pacientes en estadios finales de metástasis pulmonares con una respuesta menor al 20%.<sup>15-17</sup>

De forma posterior se lograron avances en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) con la incorporación de quimioterapia combinada.<sup>18,19</sup> Con el uso de altas dosis de cisplatino (CDDP) se provocó una regresión significativa del osteosarcoma metastásico; utilizado como único agente se obtuvo 20% de respuesta y su combinación con adriamicina (ADR) duplicó la respuesta al 40%; esta modalidad terapéutica llevó a dos años de SLE en más del 90% de los casos.<sup>20,21</sup>

La quimioterapia prequirúrgica aumenta la SLE y facilita la cirugía de preservación de extremidad ya que disminuye el tamaño del tumor primario, haciéndolo menos vascular, además de permitir la selección de la quimioterapia posquirúrgica, evitando la toxicidad seria de un tratamiento prolongado con CDDP y ADR: nefrotoxicidad, ototoxicidad y cardiotoxicidad.<sup>22-25</sup>

El uso de la Ifosfamida (IFX) logró respuestas mayores al 60% en pacientes con enfermedad metastásica y resistente a

la quimioterapia primaria.<sup>26</sup> El protocolo (TIOS IV) combina ADR, IFX y CDDP en la fase prequirúrgica y altas dosis de MTX, ADR e IFX en la posquirúrgica; con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>27</sup> se obtuvieron mejores respuestas terapéuticas. Esto debe ser la base de nuevos protocolos que mejoren la sobrevida libre de enfermedad para los pacientes.

## Material y métodos

### Población objetivo

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría, siendo ésta una institución de tercer nivel que presenta una población concentrada para este tipo de padecimientos. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma de fémur, tibia y húmero registrados en el archivo clínico de enero de 1991 a diciembre de 1998 tratados con la misma modalidad de procedimiento, con o sin preservación de la extremidad.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes entre un 1 y 18 años de edad.
2. Cualquier género.
3. Pacientes pediátricos con el diagnóstico de osteosarcoma por el Departamento de Patología, después de realizar la revisión de la pieza quirúrgica.
4. Pacientes que recibieron el esquema establecido de quimioterapia.

### Criterios de exclusión

1. Falta de información en los expedientes de las variables internas.
2. Pacientes que abandonaron el tratamiento.

### Análisis estadístico

1. Se utilizó la estadística descriptiva para conocer las frecuencias de presentación por: sexo, edad, sitio anatómico del primario, histología y porcentajes de preservación de la extremidad y osteosarcoma metastásico al diagnóstico.
2. Se realizó análisis univariado para las asociaciones entre las variables pronósticas de sexo, edad, sitio del primario, histología, metástasis al diagnóstico, involucro a partes blandas, residual quirúrgico en tejidos blandos, biopsia posterior al quinto curso de quimioterapia, retraso en cirugía definitiva y, después, un análisis de regresión de Cox para conocer la variable de mayor peso.
3. Cálculo de riesgos relativos para su estimación en las asociaciones estudiadas:
  - a) Dolor como dato indicativo de actividad tumoral.
  - b) Respuesta histopatológica grado III y IV para favorecer la preservación de la extremidad.
  - c) Evaluación de la toxicidad prequirúrgica y adyuvante como factor de apoyo a la morbimortalidad.

- d) Definir el factor que predispone a la recaída local y sistémica (pulmonar).

Se utilizó la prueba de Mantell-Haenzell para la estimación del riesgo y construcción de los intervalos de confianza al 95%, así como pruebas de estadística simple en una tabla de dos por dos o el test exacto de Fisher para la probabilidad del valor p que registró una significancia menor de 0.05.

4. Análisis de la sobrevida por un análisis univariado mediante la estimación de Kaplan-Meier y la comparación de sobrevidas: global (SVG), libre de enfermedad (SLE) y pacientes con respuesta histopatológica grado III y IV por medio de la estadística de *long-rank*.

El tiempo cero en el análisis se tomó del dato del diagnóstico definitivo (biopsia inicial).

Para la sobrevida libre de enfermedad (libre de enfermedad continua) se consideró desde la fecha del diagnóstico a la primera recaída (local o sistémica); así como el evento final y última fecha del seguimiento.

Para la sobrevida global se consideraron aquellos pacientes libres de enfermedad fallecidos por complicaciones al tratamiento y se registraron como eventos aquellos perdidos en el seguimiento. Se analizó también la SVG en los casos de osteosarcoma metastásico.

## Resultados

Se revisaron los expedientes clínicos de 58 pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de osteosarcoma, de enero de 1991 a diciembre de 1998. En cuanto al género se encontró una relación F:M 0.65: 1 con 23 mujeres y 35 hombres; la edad media fue de 11.6 años; la localización del primario fue: en fémur distal, 59%; tibia proximal, 14%; húmero, 17%; peroné 7% y en fémur proximal 3% (tabla 1). La histología predominante fue osteoblástica en 74%; ocho pacientes registraron histología mixta, osteo y condroblástica (tabla 2). Se preservaron 33 extremidades que significaron el 57% de los pacientes. Al diagnóstico, 31% registró metástasis a nivel pulmonar y 5% fue multicéntrico (tabla 3).

**Tabla 1.** Localización del primario

Sitio anatómico	n	(%)
Fémur distal	34	59
Tibia proximal	8	14
Húmero proximal	10	17
Peroné proximal	4	7
Fémur proximal	2	3

La mediana de los valores de DHL y FA fueron normales, 251 y 224, en forma respectiva. La media del tiempo al diagnóstico fue de tres meses. Asimismo, se registró la desaparición del dolor, 34% no presentó dolor, después del primer curso. El esquema de quimioterapia que se aplicó fue el mismo para los 58 pacientes, adriamicina (ADR)+cisplatino

(CDDP) para la neoadyuvancia y ciclofosfamida (CFM)+VP 16 para la adyuvancia; en algunos, las dosis de ADR y CDDP fue mayor a razón de 90 mg/m<sup>2</sup> y 120 mg/m<sup>2</sup>, pero no fue significativa para SLE ni SVG. Las causas de defunción fueron: toxicidad a la quimioterapia (13), progresión tumoral (7), ajenas al tratamiento (2) y toxicidad al esquema del tratamiento de rescate (5).

**Tabla 2.** Variedad histológica

Dx. histopatológico	n	(%)
Osteoblástico	43	74
Condroblástico	3	5
Fibroblástico	1	2
Telangiectásico	1	2
Osteo y condroblástico	8	13
Células pequeñas	2	3

**Tabla 3.** Estado de la enfermedad al diagnóstico

Enfermedad al diagnóstico	n	(%)
No metastásico	37	64
Metastásico	18	31
Multicéntrico	3	5

### Toxicidad

En cuanto la nefrotoxicidad se presentó en 14%; hasta el momento ningún paciente manifestó falla renal; ototoxicidad en 81%, requiriendo sólo un paciente auxiliares auditivos. La mielosupresión grado III o IV fue de 63%; se registraron 13

defunciones secundarias a toxicidad posquimioterapia, 2 con quimioterapia neoadyuvante y 11 por adyuvante.

### Procedimiento quirúrgico

De los pacientes estudiados se realizaron 10 amputaciones y se preservaron 33 extremidades; más adelante se requirió amputar una extremidad por complicaciones de la quimioterapia intraarterial y cinco más por recaída local.

### Involucro a tejidos blandos

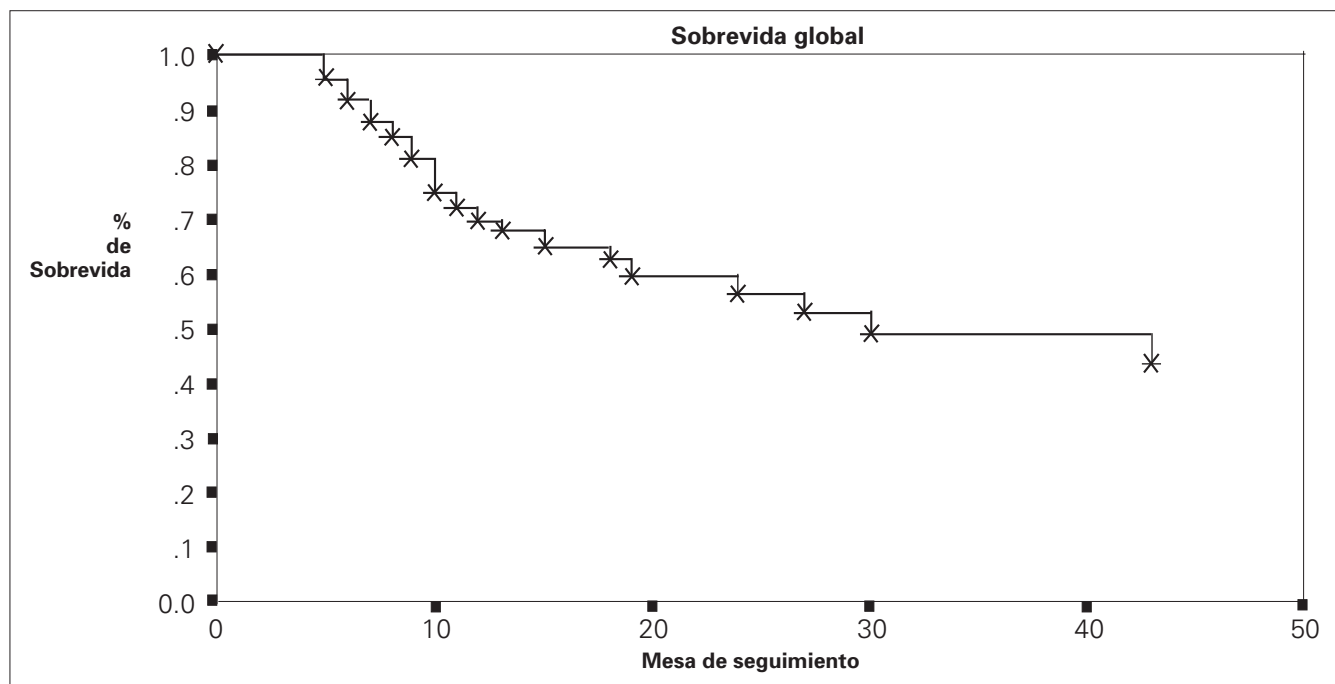
Se realizó una correlación de los tejidos blandos por imagen y patología, al concluir el procedimiento quirúrgico definitivo; se encontró que sólo 10 pacientes, de 35, involucraron tejidos blandos.

### Respuesta histopatológica

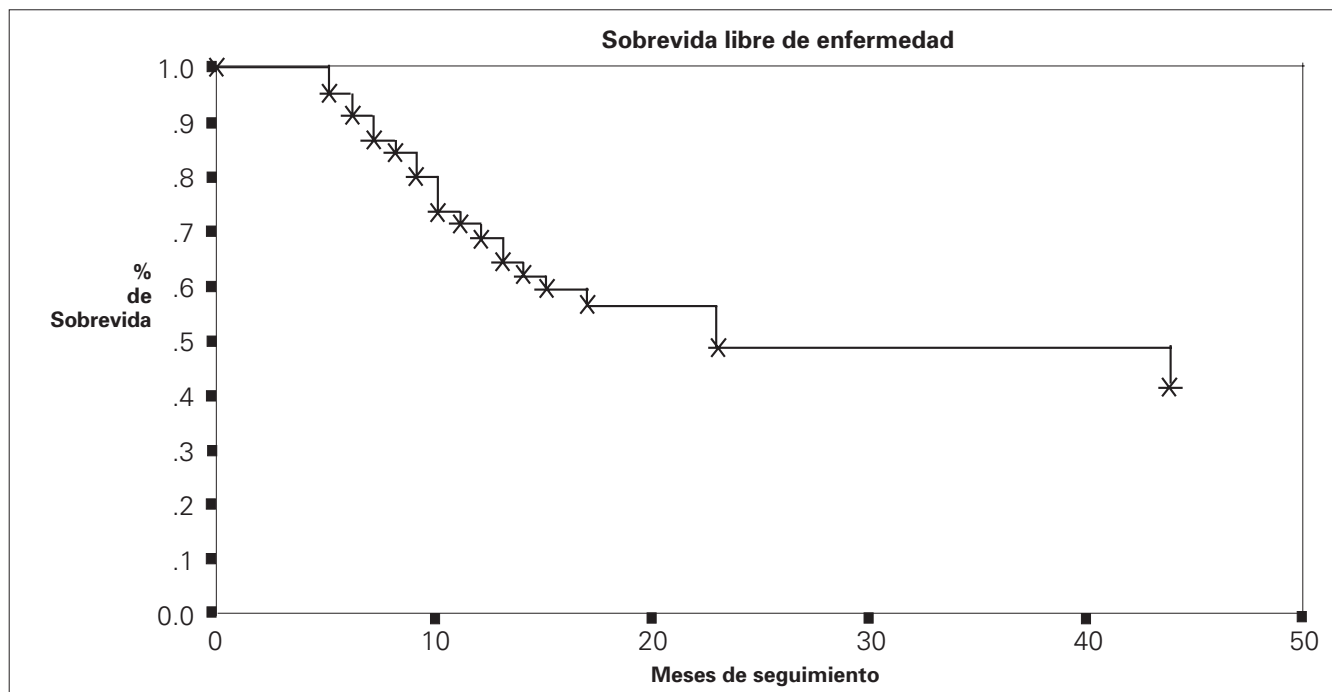
Se realizó la clasificación según Rosen en I (5%), 3 pacientes; II (25%), 15; III (17%), 10 y IV (27%) 16 pacientes; 14 pacientes no fueron valorables, ya que 9 abandonaron y 5 murieron antes de la cirugía definitiva.

La sobrevida global fue de 43% a 43 meses de seguimiento (gráfica 1). La sobrevida libre de enfermedad fue de 43% a los 41 meses (gráfica 2). Cuando se comparó la sobrevida, de acuerdo a las metástasis al diagnóstico, el grupo que presentó esto fue de 34% a los 15 meses de seguimiento y para los que no 48% a los 41 meses. Se comparó con *Long-rank* y la  $p=0.051$  (gráfica 3).

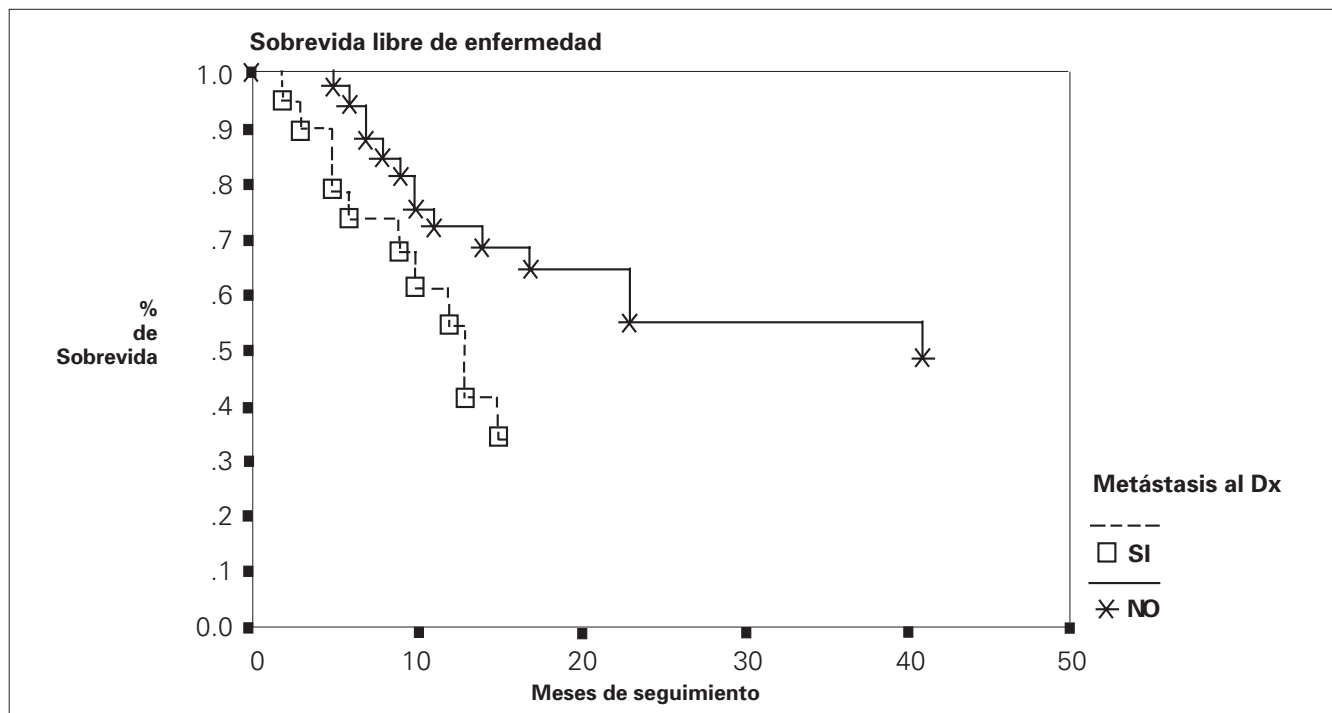
Al analizar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes preservados o no, se encontró que el grupo de amputados fue de 21% a los 23 meses de seguimiento; al



**Gráfica 1**



Gráfica 2



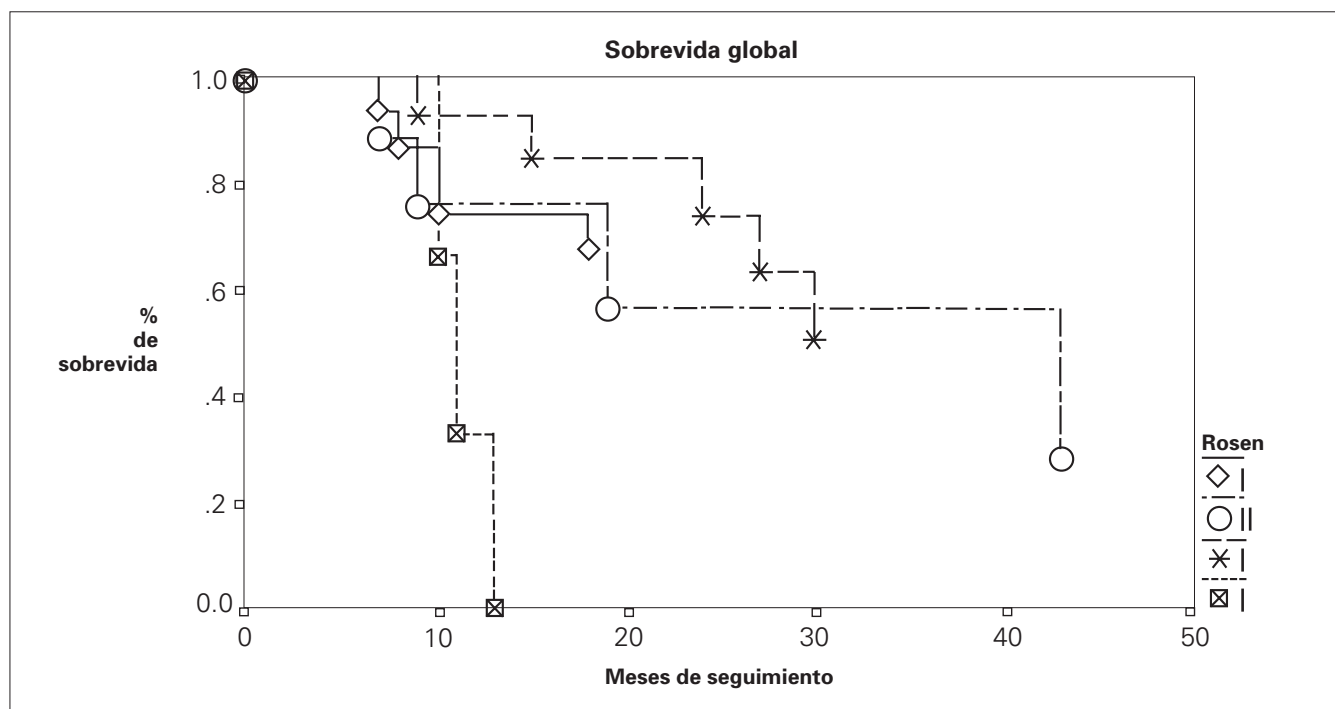
Gráfica 3

contrario de los preservados que fue de 51% a 41 meses de seguimiento, comparándose con *Long-rank*, siendo significativo con  $p=0.021$ .

Por último, cuando se analizó la respuesta histopatológica a la quimioterapia, según Rosen (gráfica 4) se encontró que la supervivencia libre de enfermedad del grupo III fue de 31% a 41

meses y del grupo IV, 68% a 41 meses; se comparó con *Long-rank* pero no fue significativo  $p=0.40$ . Con relación a la supervivencia global, el grupo I fue de 0% a los 13 meses; grupo II, 51% a los 43; grupo III, 28% a los 43 y grupo IV fue de 68% a los 43 meses, comparándose con *Long-rank* con una significancia  $p=0.030$ .





Gráfica 4

### Discusión

Para conocer la experiencia de los últimos años, se realizó un estudio retrospectivo con esquemas de quimioterapia utilizados hasta el momento y para establecer factores pronósticos en la población estudiada. Se practicó un análisis univariado con el propósito de conocer las asociaciones entre las variables pronósticas, así como análisis de regresión de Cox para determinar la SLE. Se halló que ninguna de las variables estudiadas, como género, edad, sitio, variedad histológica, metástasis al diagnóstico, respuesta al quinto curso de quimioterapia, involucro de tejidos blandos; así como las semanas de dilación para la cirugía, tenía o no un mayor peso; no siendo pronósticas, ya que la  $p > 0.08$ .

Lo significativo fue el grado de necrosis, ya que los pacientes con un bajo grado de necrosis sufrieron recaída, con una  $p = 0.03753$ . También, no fue significativo el involucro de tejidos blandos que tiene un riesgo relativo mayor que las otras variables (2.5). Es importante considerar que el tipo de pacientes que se recibe en este instituto son metastásicos por imagen; de forma indirecta, esto muestra el tiempo de retraso en que son atendidos por los médicos especialistas. El tamaño del volumen tumoral es un parámetro que se debe considerar según Rosen y colaboradores. Otros factores de importancia son el retraso que sufren los pacientes para la aplicación de la quimioterapia, así como mejores terapias de sostén, como lo son el apoyo hematológico y la antibioticoterapia que condiciona un gran número de hospitalizaciones.

### Conclusiones

1. En la muestra se demostró que la presencia de metástasis y de respuesta histopatológica son los factores pronósticos más importantes.
2. Es significativo el grado de necrosis entre los pacientes con Rosen II y III, ya que en el grado II la quimioterapia se intensificó, a diferencia del grado III que continuó con el mismo esquema y la supervivencia global bajó de forma importante; por ello, se debe valorar la intensificación de estos pacientes.
3. Aunque el número de pacientes es limitado, la supervivencia global alcanzada fue baja con los esquemas de quimioterapia, y se deben considerar nuevos modelos de quimioterapia más intensa.
4. En la literatura internacional, los pacientes analizados difieren en muchas características, por eso se deben crear criterios y tratamientos propios.
5. Es importante realizar mayores programas de prevención a la salud y la detección temprana de estos padecimientos, ya que la dilación del diagnóstico conlleva el pronóstico de vida de los pacientes.

### Bibliografía

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in USA children. *J Pediatr* 1975;86:254-58.
2. Green Daniel M. *Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children*. Martinus Nijhoff Publishing. 1995. p. 318.
3. Huvoos A. *Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
4. Link Michael P, Eilber Frederik. Osteosarcoma, En: Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 889-914.

5. Varela Duran J, Dehner L. Post-irradiation osteosarcoma in childhood. A clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:263-71.
6. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, *et al.* For the late effects study group. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588-93.
7. Dahlin DC, Unni KK. Bone tumors. General aspects and data on 8542 cases, 4<sup>th</sup> ed. Springfield IL: Charles C Thomas; 1986.
8. Murphy WA Jr. Imaging bone tumors in the 1990. *Cancer* 1991;67:1169-76.
9. McKillop J, Etcubanas E, Goris M. The indications for and limitations of bone scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984;143:519-23.
10. Neifeld J, Michaelis L, Doppman J. Suspected pulmonary metastases. Correlation of chest X-ray, whole lung tomograms and operative findings. *Cancer* 1977;39:383-87.
11. Vanel D, Henry Amar M, Lumbroso J, *et al.* Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma. Roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984;143:519-23.
12. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a clinical review. *J Clin Oncol* 1994;12(2):423-31.
13. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, *et al.* Pediatric osteosarcoma. Therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990;8:1988-97.
14. Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, *et al.* Intra-arterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clinical Orthop Rel Res* 1991;270:15-21.
15. Rosen G, Nirenberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma an investigative method, not a recipe. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1687-97.
16. Rosen G, Caparros B, Huvos AG. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221-30.
17. Winkler K, Beron G, Kotz R. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Results of a cooperative German-Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;6:17-24.
18. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. A randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-26.
19. Rosen G. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1983;8:659-64.
20. Link MP, Grier HE, Donaldson SS. Sarcoma of bone. *Clinical Pediatric Oncology*. Mosby Year Book 1991;545-76.
21. Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, *et al.* Primary chemotherapy for osteosarcoma with systemic adriamycin and intra-arterial cisplatin. *The Cancer Bulletin* 1990;42:314-17.
22. Bielac SS, Erttmann R, Looft G, *et al.* Platinum disposition after intraarterial and intravenous infusion of cisplatin for osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 1989;24:376-80.
23. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji RC, *et al.* Renal and hepatic concentrations of Platinum. Relationship to cisplatin time, dose, and nephotoxicity. *Journal of Clinical Oncology* 1985;3:1251-56.
24. Jaffe N, Keifer R, Robertson R, *et al.* Renal toxicity with cumulative doses of cisplatin in pediatric patients with osteosarcoma. Effect on creatinine clearance and metotrexate excretion. 1987;59:1577-81.
25. Hayes DM, Civitkovic E, Golbey RB, *et al.* High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-81.
26. Antman K, Montella D, Rosenbaum C, *et al.* Phase II trial of ophosphamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:499-504.
27. Jaffe N, Kleinerman E. Treatment and Investigation of osteosarcoma TIOS IV. MD Anderson. *Cancer Center and The University of Texas* 1991 June:86-95.



# Bases genéticas y moleculares del cáncer / 2a. parte

## *Cancer: molecular and genetic basis*

L. Ferbeyre Binelfa,\* J. C. Salinas García\*\*

\*Especialista en Oncología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba, Cirujano de cabeza y cuello, Instituto "Gustave Roussy", París, Francia, \*\* Especialista Cirujano Oncólogo, Hospital "Juárez" de México

### Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las bases genéticas y moleculares del cáncer. Se conoce que es una enfermedad genética compleja que incluye alteraciones en los genes involucrados en la proliferación, apoptosis, reparación del ADN y envejecimiento celular. La identificación de estos genes y sus productos ha permitido conocer mejor la etiología del cáncer y establecer nuevas estrategias para su diagnóstico, tratamiento y prevención.

**Palabras clave:** cáncer, neoplasia, biología molecular

### Summary

*A review of updated literature concerning cancer genetics and molecular basis was made.*

*It is well established that cancer is a complex genetic disease which includes alterations in genes involved in cell proliferation, apoptosis, DNA repair and cellular aging. The identification of all these genes and its products eventually lead to improve knowledge on cancer aetiology and establish new strategies on diagnosis, treatment and prevention.*

**Key words:** cancer, neoplasm, molecular biology

### Envejecimiento celular

El envejecimiento celular es un proceso ligado a la apoptosis. Todo lo que envejece de forma continua culmina con la muerte. Cuando una célula es capaz de tener una cantidad infinita de replicaciones sin afectar su esperanza de vida, es decir sin desencadenar la apoptosis, se le llama inmortal. Esto es bastante común en el cáncer.<sup>63, 64</sup> Las células humanas tienen un reloj, llamado telómero (producido por telomerasas), y se localiza en la punta del cromosoma. Las puntas no se replican y en cada división celular se pierde un segmento, acortándose progresivamente. Este fenómeno es la traducción molecular de la senescencia o envejecimiento celular. Cuando el telómero llega a un tamaño crítico se dispara el mecanismo de la apoptosis al detenerse el ciclo celular.<sup>65, 66</sup> En las bacterias los cromosomas son circulares y la ausencia de extremos y telómeros les permite ser inmortales. El embrión del mamífero resuelve su problema expresando la telomerasa que regeneran constantemente los telómeros, por lo cual la célula del embrión no envejece. En el adulto esta enzima no se activa en algunos tejidos como las células germinales, células madre de la médula ósea, piel y aparato gastrointestinal; sin embargo, en el cáncer alrededor del 90% de las células logran expresar telomerasa y el resto utilizan otro mecanismo para preservar los telómeros. Esto explica la capacidad de la célula cancerosa de dividirse indiscriminadamente sin envejecer.<sup>67-69</sup> Otro trastorno en el mecanismo normal de envejecimiento se produce cuando existen oncoproteínas virales o mutaciones en los genes inductores de la senescencia. En este caso la célula no obedece al tamaño crítico del telómero

y en vez de que se produzca apoptosis, continúa dividiéndose y el telómero se erosiona hasta un nuevo bloqueo de la división celular que se produce con un telómero extremadamente corto, lo que se denomina crisis de cromosomas. Las divisiones que la crisis produce hacen que los cromosomas sean propensos a rotura y fusión de material genético con reordenamiento de genes, lo que genera todo tipo de mutaciones. Algunos autores sugieren que la afectación de la función de los telómeros, una vez que la célula franquea la crisis de cromosomas, es el paso inicial en la carcinogénesis y factor de la cascada de mutaciones que de manera escalonada experimentan las células durante la transformación neoplásica.<sup>70</sup> Hoy día, se ha logrado immortalizar células humanas mediante la transfección del gen de la telomerasa.<sup>64</sup>

El uso de inhibidores de las telomerasas podría ser un perfil de tratamiento biológico del cáncer, pero hay que tener en cuenta las posibles reacciones secundarias sobre los tejidos normales que en el adulto expresa esta proteína.<sup>65</sup>

### Otras mutaciones

Una vez que la célula adquiere la capacidad de dividirse sin obedecer a los mecanismos reguladores, nuevas mutaciones se van añadiendo en cada división, produciendo células hijas capaces de expresar nuevas cualidades. Las nuevas células están dotadas con funciones aberrantes que les permiten incrementar la tasa y velocidad de replicación en una población tumoral cada vez más creciente. Una de estas funciones es la angiogénesis, fenómeno íntimamente relacionado a la progresión y diseminación neoplásica.<sup>71</sup> Para la célula es

difícil sobrevivir a más de 100 micrones de un capilar donde la disponibilidad de oxígeno es muy baja. El rápido crecimiento y el consumo de energía acelerado de la célula tumoral la obliga a inducir angiogénesis y metabolismo anaerobio para sobrevivir. La regulación normal de la angiogénesis está mediada por factores estimulantes como el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), FGF (*fibroblast growth factor*) entre otros; y factores inhibidores como la trombospondina,  $\beta$  interferón y angiostatina. Ya se ha comprobado que muchos tumores liberan factores estimulantes y bloquean los inhibidores.<sup>72-74</sup> La proteólisis del colágeno de la matriz extracelular producida por enzimas liberadas por las células tumorales proporciona muchos de los factores estimulantes de la vascularización contenidos en la estructura proteica del colágeno, lo que hace que la invasión y la angiogénesis estén estrechamente ligadas.<sup>75,76</sup> Muchas drogas antitumorales que se estudian hoy día, como interferones, interleucinas y anticuerpos monoclonales, tienen acción antiangiogénica por diferentes mecanismos. Otros agentes ya conocidos en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades como penicilamina, talidomida y captopril, también tienen un efecto colateral antiangiogénico.<sup>78-81</sup>

Una capacidad adquirida por las células cancerosas es la invasión de tejidos vecinos, lo cual causa destrucción incluso del tejido óseo. Este atributo de intensidad variable en cada tumor está presente gracias a la producción de enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas, entre ellas las colagenasas.<sup>1,5,76,82</sup> Se ensayan muchos inhibidores de las metaloproteinasas en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades como el marimastat, Ilomastat y metastat.<sup>77,83</sup>

La adhesión celular es un proceso clave en la diferenciación y arquitectura tisular. Esta capacidad puede estar ausente en muchas neoplasias y ello les permite continuar su crecimiento fuera de los límites normales y desprenderse con facilidad para producir émbolos tumorales que propician la diseminación regional y a distancia. A este proceso se le denomina "pérdida de la inhibición por contacto".<sup>76</sup> Una proteína implicada en estas funciones es la E-Cadherina cuya expresión alterada en muchos tumores disminuye significativamente la adhesión celular,<sup>84</sup> lo cual es otra de las funciones que se intenta restablecer por medios biológicos como alternativa en la prevención y tratamiento del cáncer.

El incremento en la motilidad celular es un rasgo inherente al potencial maligno de una neoplasia. La superproducción de factores de motilidad es característica de muchos tumores humanos y estimula los movimientos de las células por los tejidos, facilitando su capacidad de invasión y metastización.<sup>85</sup> Este aumento puede producirse por un mecanismo autocrino y paracrino donde intervienen los factores de crecimiento, entre ellos el EGF (*epidermal growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), TGF  $\alpha$  y el TGF  $\beta$ 1 (*transforming growth factor*).<sup>86,87</sup>

Otras proteínas implicadas en el proceso de metastización son las integrinas que facilitan la adhesión de células tumorales

en capilares de órganos y tejidos distantes como hueso, hígado y pulmón, entre otros, permitiendo así la diseminación a distancia con la formación de nuevas colonias neoplásicas. La participación de estas proteínas en la progresión del cáncer de páncreas, glándulas salivales u ovario, ha sido estudiada recientemente y se le atribuye un papel fundamental en la implantación de colonias tumorales alejadas del tumor primario.<sup>88-91</sup>

Otro gen muy estudiado, por su participación en el proceso metastásico, es el nm23, también conocido como gen supresor de metástasis o NDP quinasa. Su sobreexpresión se asocia a una disminución de la colonización independiente de anclaje, así como un incremento en la diferenciación celular, resultando además en menor invasión, motilidad celular y metastización. Al parecer el nm23 bloquea la señal de transducción a través de un receptor específico, involucrándose en la regulación negativa de genes asociados a la adhesión celular y motilidad (integrinas alfa 2, 8 y 9, colágeno VIII, fibronectina y catenina).<sup>92</sup> La expresión del nm23 es un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago,<sup>93</sup> mama,<sup>94</sup> y mucosa oral.<sup>95</sup>

La inmunosupresión, otro fenómeno inherente a la carcinogénesis, puede ser una causa, consecuencia, o ambos, del cáncer. Muchas diferencias inmunitarias congénitas y adquiridas se asocian a una alta incidencia de cáncer. La infección por virus oncogénicos es el mecanismo más reconocido de producción de cáncer en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia congénitos, en las cuales es frecuente la presencia del virus de Epstein Barr asociado a linfomas.<sup>96</sup> En el síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) falla tanto la vigilancia inmunológica a células mutadas como a virus oncogénicos oportunistas. No sólo se describen los tumores clásicos asociados a VIH como el sarcoma de Kaposi y los linfomas, sino que también son frecuentes cáncer de pulmón, ano, cuello uterino, cabeza y cuello, entre otros, donde la historia natural de la enfermedad neoplásica suele ser modificada por una evolución desfavorable.<sup>97</sup>

El desarrollo del cáncer representa una falla en la respuesta inmune antitumoral, ya que su función normal es reconocer antígenos asociados a tumores y desarrollar respuestas específicas mediadas por linfocitos T. Una forma de evadir este mecanismo es la no expresión de receptores de membrana a las células T, como se ha observado en el cáncer de páncreas, donde el receptor CD3-zeta está ausente, lo que implica mal pronóstico para el paciente.<sup>98</sup> Una posible área de investigación clínica consiste en reactivar el sistema inmune en el reconocimiento de antígenos tumorales, así como la creación artificial de anticuerpos contra blancos específicos de las células tumorales como rituximab, 90-Y-ibritumomab y trastuzumab, que no sólo son útiles en la terapéutica sino también en el diagnóstico. Rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de linfomas refractarios, gracias a su acción inductora de la citotoxicidad y apoptosis en las células tumorales.<sup>99</sup>

El origen, progresión y atributos biológicos de la célula tumoral son resultado de un complejo engranaje de alteraciones a nivel genético y molecular, diferentes en cada tipo de neoplasia y, a su vez, en cada tipo de huésped.<sup>100,101</sup> Sería interminable disertar al detalle sobre cada uno de estos procesos. La célula normal está diseñada y dotada de mecanismos de control para la proliferación que la estimulan o inhiben según procesos fisiológicos de su entorno, regulados por factores de crecimiento autocrinos, paracrinos y endocrinos. También posee mecanismos que regulan la muerte celular programada, inducida ya sea por un número limitado de replications que propician el envejecimiento o por estímulos fisiológicos o de daño genético. La célula normal es capaz de reparar la mayor parte de las mutaciones causadas por su interacción con los agentes mutágenos del medio. Una o varias fallas en cualquiera de estos sistemas biológicos celulares es el origen de varios fenómenos que de manera irreversible conllevan al origen y diversidad biológica de las neoplasias, donde una población homogénea de células normales se convierte en una población heterogénea; revertir este proceso constituye uno de los objetivos primordiales en la lucha contra el cáncer.

### Definición de cáncer

Teniendo en cuenta los aspectos básicos de actualidad podríamos definir el cáncer como un grupo grande y heterogéneo de enfermedades cuyo factor común es un desequilibrio que se produce en la relación proliferación/muerte celular a favor de la acumulación de células, provocado por mecanismos genéticos o epigenéticos. Las alteraciones genéticas pueden ser congénitas, adquiridas o ambas, y son producidas por mutaciones de etiología multifactorial en cualquier célula susceptible del organismo, alterando en un inicio el funcionamiento normal de algunos genes involucrados en la proliferación celular, apoptosis, envejecimiento celular y reparación del ADN y, posteriormente, otros genes relacionados con los procesos de angiogénesis, invasión, motilidad, adhesión y metastización, entre otros, cuya expresión cuantitativa y cualitativa confiere a dicha célula características fenotípicas y biológicas de malignidad que se traducen morfológica y evolutivamente por crecimiento y diseminación en sus diferentes modalidades y en grado variable según particularidades biológicas del tumor, anatómicas de su localización y generales del huésped (cuadro 1). Estas lesiones genéticas producen la enfermedad cancerosa responsable de la aparición de uno o más tumores con evolución y pronóstico variables que, según las estadísticas, resulta incontrolable y mortal en la mayoría de los casos.

Esta definición con aspectos etiológicos, genéticos, histomorfológicos, clínicos, evolutivos, estadísticos y hasta filosóficos nos acerca a una realidad compleja. Su conocimiento así como su definición, se irán perfeccionando en tanto la ciencia lo permita.

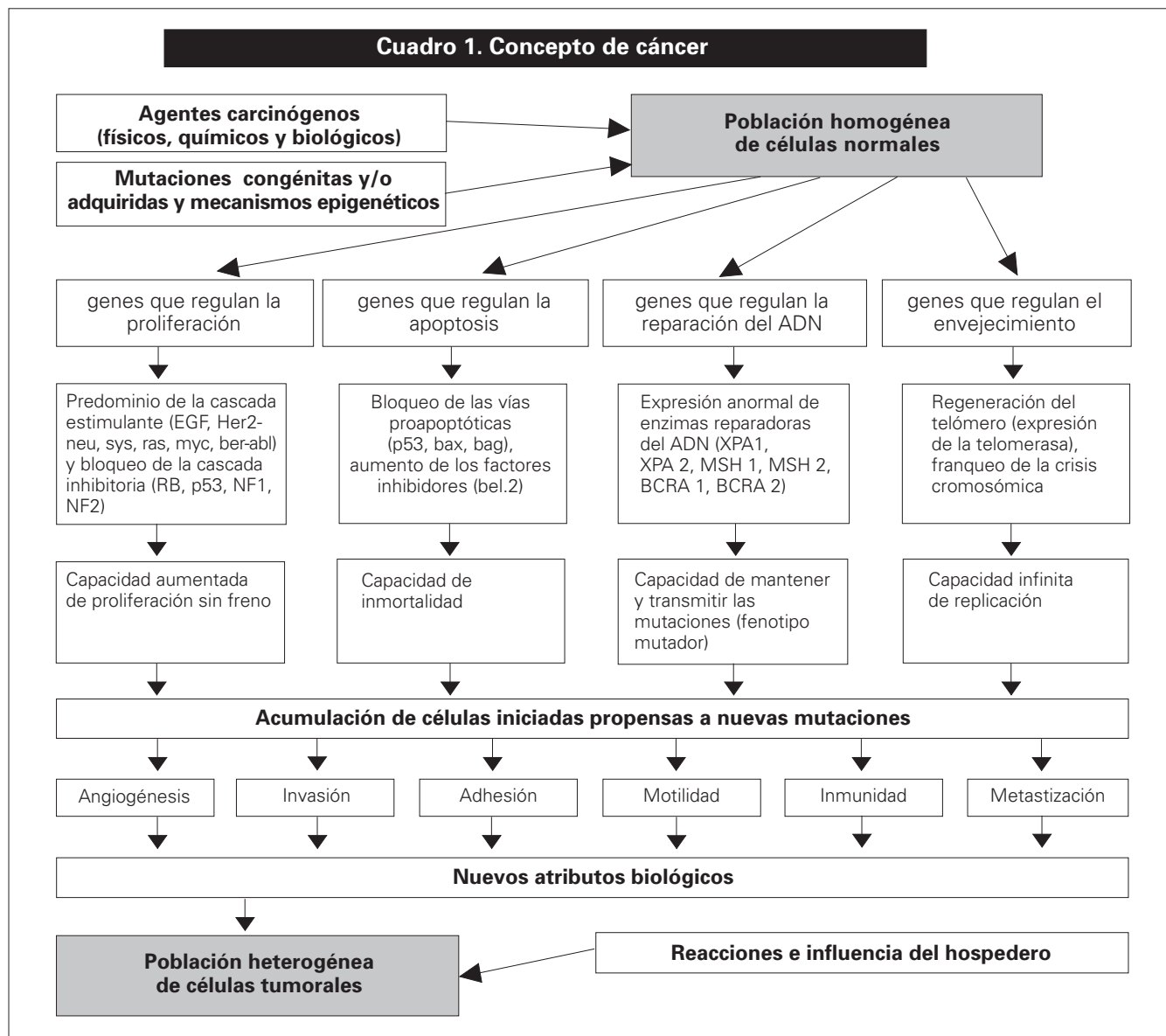
La amplitud del concepto obliga a los médicos a emplear

con preferencia el término neoplasia maligna o sencillamente el término designado por la nomenclatura actual, acompañado de su respectivo apellido que debe reflejar su verdadera estirpe, naturaleza, morfología y pronóstico. Las clasificaciones de tumores, cada vez más discriminativas y basadas en estudios de inmunohistoquímica y biología molecular, son un reflejo evidente del camino hacia la complejidad de lo infinito que pudieran resultar las manifestaciones genotípicas y fenotípicas del fenómeno cáncer, así como sus implicaciones en la práctica clínica.

### Conclusiones

Hace exactamente 60 años Oswald Avery describió la naturaleza molecular del material genético. Éste fue el comienzo de lo que se convertiría en una ciencia que, aunque muy joven, ha hecho grandes aportes al estudio del origen del cáncer. Posteriormente, en 1953 Watson y Crick descubrieron la estructura en doble hélice del ADN, recibiendo por ello el premio Nobel por ser considerado un importante aporte a la biología molecular. Otro punto que cabe destacar es el descubrimiento de los oncogenes que marcó un hito en la investigación del cáncer y ha dictado pautas en su tratamiento biológico.<sup>102,103</sup> Sería interminable la lista de premios Nobel y descubrimientos que en la mitad de siglo nos condujeron al mapa general del genoma humano en el año 2000. La biología molecular ha evolucionado de tal manera que nuevas disciplinas se han ramificado y de los simples experimentos de probeta se ha llegado a grandes proyectos biológicos que se realizan en laboratorios con tecnología de punta e inversiones millonarias. Por lo que ahora se conocen los mecanismos íntimos del cáncer y pueden ser utilizados para la prevención, diagnóstico precoz y curación de esta terrible enfermedad.

Nuevas ciencias en el futuro abrirán paso para enfrentar los nuevos desafíos en la biología molecular del cáncer. El desciframiento del genoma aportará un caudal importante de información. El conocimiento de la función de cada gen y de cada proteína codificada, así como sus interacciones con otros genes y proteínas del entorno molecular de la célula son sustrato para nuevas disciplinas: la genómica funcional, encargada de estudiar la totalidad del genoma, y la proteómica que se encarga de la totalidad de las proteínas expresadas. Es cuestión de dilucidar qué genes y proteínas están alterados en cada tumor y cuáles son sus interacciones. Nuevas técnicas han evolucionado a partir de la necesidad de procesar toda esta información. La creación de los llamados CHIPS de ADN o técnica de microconjuntos (micro *arrays*) permite observar simultáneamente la expresión de miles de genes en un tumor determinado, cosa que antes se hacía gen por gen. En un solo CHIP se pretende tener todos los marcadores de enfermedades conocidas para diagnosticar cualquier enfermedad con certeza y rapidez.<sup>104</sup> Para poder interpretar tanta información ya no es suficiente con el trabajo en equipo, es necesario auxiliarse de las computadoras. De ahí surge otra nueva dis-



ciplina: la bioinformática, la cual permite crear grandes bases de datos y realizar predicciones con la información acumulada. Con estas herramientas se podrá enfrentar la era posgenómica de la biología molecular y dilucidar las bases genéticas no sólo del cáncer sino de muchas otras enfermedades.

¿Se podrían curar todos los tipos de cáncer por medios biológicos conociendo cada una de las mutaciones y oncoproteínas en una población tumoral, manipulando genética y molecularmente a las células para revertir a la normalidad los mecanismos afectados? Es un sueño que algún día se hará realidad. Aunque el verdadero sueño sería la prevención, el diseño de un tratamiento biológico multitarget, está en camino. Ya existen productos que bloquean receptores a factores de crecimiento, otros que disparan la

apoptosis en las células tumorales, antiangiogénicos, bloqueadores de enzimas y proteínas que participan en la invasión y metastización. Moléculas cuya introducción en la práctica clínica cuesta años de trabajo e inversión.<sup>105</sup>

En un reciente taller denominado “Validación de una relación causal: criterios para establecer una etiología” realizado en el *National Cancer Institute* donde participaron líderes internacionales en el campo de la epidemiología, química, bioquímica, microbiología, virología, carcinogénesis química y ambiental, inmunología, patología, patología molecular, genética, oncología y cirugía oncológica, se determinó a manera de consenso general que la mejor forma de combatir el cáncer es mediante la identificación y eliminación, siempre que sea posible, de los agentes carcinógenos una vez que



sea dilucidado su papel en el proceso de la carcinogénesis. De esta manera, la información proporcionada por los estudios de epidemiología, en las poblaciones y de patología molecular en cada paciente conjuntamente con la evidencia preclínica en animales de experimentación y cultivos de tejidos, pueden servir para definir pautas de salud en cuanto a prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer.<sup>106</sup> Un ejemplo es la vacunación contra la hepatitis B con el objetivo de reducir la incidencia de hepatocarcinoma o el diagnóstico precoz de cáncer vesical o de colon con la determinación de oncogenes o genes supresores en la orina o en las heces fecales de los pacientes, o la terapia génica con vectores virales para introducir un gen normal del p53 en cáncer de pulmón.

¿Cuánto tiempo transcurrirá para que se elimine la cirugía oncológica? Es una pregunta inquieta para todos los que aman el bisturí y es probable que en pocos años no se observe esta situación; sin embargo, los cirujanos del futuro tendrán la suerte de dedicar más tiempo a enriquecer su vida espiritual.

#### Bibliografía

- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Patología Humana. Capt 6 pp 195-190. Sexta Edición McGraw-Hill Interamericana, 1997
- Koten JW, Neijt JP, Zonnenberg BA, Den Otter W. The difference between benign and malignant tumours explained with the 4-mutation paradigm for carcinogenesis. *Anticancer Res.* 1993 Jul-Aug;13(4):1179-82.
- Fearon ER. Molecular genetic studies of the adenoma-carcinoma sequence. *Adv Intern Med.* 1994;39:123-47.
- Yokota J, Sugimura T. Multiple steps in carcinogenesis involving alterations of multiple tumor suppressor genes. *FASEB J.* 1993 Jul;7(10):920-5.
- Weinberg RA. How cancer Arises. *Scientific American.* 1996;275:62-6
- Renan MJ: How many mutations are required for Tumorigenesis. Implications for human cancer data. *Mol Carcinog* 1993;7:139-146
- Sarasin A. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003 Nov;544(2-3):99-106.
- Steen HB. The origin of oncogenic mutations: where is the primary damage *Carcinogenesis.* 2000 Oct;21(10):1773-6.
- Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors in cancer: principles and practice of Oncology. Fifth Edition, edited by Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Lippincott. Publishers Philadelphia 1997, Chapter 29, Section 1.
- Sanz L, García-Marco JA, Casanova B, de La Fuente MT, García-Gila M, García-Pardo A, Silva A. Bcl-2 family gene modulation during spontaneous apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar 12;315(3):562-7.
- Katsumata K, Sumi T, Tomioka H, Aoki T, Koyanagi Y. Induction of apoptosis by p53, bax, bcl-2, and p21 expressed in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2003 Dec;8(6):352-6.
- Pearson PL, Van der Luijt RB. The genetic analysis of cancer. *J Intern Med.* 1998 Jun;243(6):413-7.
- Devereux TR, Risinger JI, Barrett JC. Mutations and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. *IARC Sci Publ.* 1999;(146):19-42.
- Murakami Y, Sekiya T. Accumulation of genetic alterations and their significance in each primary human cancer and cell line. *Mutat Res.* 1998 May 25;400(1-2):421-37.
- Sen S. Aneuploidy and cancer. *Curr Opin Oncol.* 2000 Jan;12(1):82-8.
- Tredaniel J, Zalcman G, Douriez E. Genes and enzymes involved in the metabolism of carcinogens. *Bull Cancer.* 1995;82 Suppl 2:77s-84s.
- Grander D. How do mutated oncogenes and tumor suppressor genes cause cancer? *Med Oncol.* 1998 Apr;15(1):20-6.
- Bos JL. Ras oncogene in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-89.
- Croce CM, Erikson J, Tsujimoto Y, Nowell PC. Molecular basis of human B and T cell neoplasia. *Adv Viral Oncol* 1987;7:35-50.
- Lugo T, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247:1079-82.
- Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of c-DNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 1986; 47:19-28.
- Schwab M. Oncogene amplification in solid tumors. *Semin Cancer Biol.* 1999 Aug;9(4):319-25.
- Brisson O. Gene amplification and tumor progression BBA 1993; 1155:25-41.
- Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, et al. Gene amplification and over-expression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992;14:8.
- Crook T, Wrede D, Tidy JA et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer: association with human papilloma virus negative tumours. *Lancet* 1992; 339:1070-73
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucose associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1993;342:575-77.
- Sherr CJ. Principles of tumour suppression. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):235-46.
- Weichselbaum RR, Beckett M, Diamond A. Some retinoblastomas, osteosarcomas and soft tissue sarcomas may share a common aetiology. *PNAS* 1988;85:2106-09.
- Smith KJ, Johnson KA, B, Bryan TM, et al. The APC gene product in normal and tumor cells. *PNAS* 1993;90:2846-2850.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non polyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
- Malkin D, Li PF, Strong LC, Fraumeni JF, et al. Germ like p53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Nature* 1990;250:1233-38.
- Nelkin BD, Baylin SB. *Ret* oncogene responsible for MEN2a. *Current Biology* 1993;3:477-490.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck E, et al. Isolation of BRCA-1, the 17q linked breast cancer and ovarian susceptibility gene. *Science* 1994;265:181-86.
- Hastie ND. Wilms tumour gene and function. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3:408-13.
- Richard S, Chauveau D, Beigelman C, Gaudric A, Olschwang S, van Effenterre R, Resche F. La maladie de von Hippel Lindau: aspects actuels. *Le Concours Medical* 1994;116:1537-1542.
- Oren M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death Differ.* 2003 Apr;10(4):431-42.
- Chung YC, Mukhopadhyay T, Kim J, et al. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of upper aerodigestive tract. *Cancer Res.* 1993;53:1676-83.
- Milner J, Medcalf A. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type, drives the wild type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* 1991; 65:765-74.
- Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell* 1992;69:1237-45.
- Crawford L, Tommasino M. Oncogenes and antioncogenes in the development of HPV associated tumours. *Clin Dermatol.* 1997 Mar-Apr;15(2):207-15.
- Rothenberg ME, Jan YN. *Salvador*: the persistence of proliferation. *Cancer Cell.* 2002 Sep;2(3):171-3.
- Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251
- Arango Prado MC, et al. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cub Oncol* 1997;13(2):126-134
- Dlamini Z, Mbata Z, Zungu M. Genealogy, expression, and molecular mechanisms in apoptosis. *Pharmacol Ther.* 2004 Jan;101(1):1-15.
- Crocker B, Hart A. Cancer and programmed cell death. *Genome Biol.* 2003;4(5):318.
- Schultz DR, Harrington WJ Jr. Apoptosis. programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Jun;32(6):345-69.
- Gasman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck.* 2001 May;23(5):409-25.
- Osborne BA, Schwrtz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends in Cell Biol* 1994;4:394-99
- Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 257: 1445,1995
- Cappello F, Bellafiore M, Palma A, Bucchieri F. Defective apoptosis and tumorigenesis: role of p53 mutation and Fas/FasL system dysregulation. *Eur J Histochem.* 2002;46(3):199-208.
- Kho PS, Wang Z, Zhuang L, Li Y, Chew JL, Ng HH, Liu ET, Yu Q. P53-regulated transcriptional program associated with genotoxic stress-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2004 May 14;279(20):21183-92.
- Hollstein M, Sidranski D, Vogelstein B, Harris C. P53 mutations in human cancer. *Science* 1991;253:4953
- Altieri DC. *Survivin* in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Prog Cell Cycle Res.* 2003;5:447-52
- Wyllie AH. *E2F1* selects tumour cells for both life and death. *J Pathol.* 2002 Oct; 198(2):139-41.
- Popescu NC. Comprehensive genetic analysis of cancer cells. *J Cell Mol Med* 2000;4(3):151-163.
- Zhao JJ, Roberts TM, Hahn WC. Functional genetics and experimental models of human cancer. *Trends Mol Med.* 2004 Jul;10(7):344-50.
- Soehnge H, Ouhit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci.* 1997 Nov 1; 2:D538-51.

58. Ishikawa T, Zhang SS, Qin X, Takahashi Y, Oda H, Nakatsuru Y, Ide F. DNA repair and cancer: lessons from mutant mouse models. *Cancer Sci*. 2004 Feb; 95(2):112-7.
59. Magnaldo T. Xeroderma pigmentosum: from genetics to hopes and realities of cutaneous gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Feb;4(2):169-79.
60. Baccarelli A, Calista D, Minghetti P, Marinelli B, Albetti B, Tseng T, Hedayati M, Grossman L, Landi G, Struwing JP, Landi MT. *XPD* gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk. *Br J Cancer*. 2004 Jan 26;90(2):497-502.
61. Plaschke J, Kruger S, Dietmaier W, Gebert J, Sutter C, Mangold E, Pagenstecher C, Holinski-Feder E, Schulmann K, Moslein G, Ruschoff J, Engel C, Evans G, Schackert HK; German HNPCC Consortium. Eight novel *MSH6* germline mutations in patients with familial and nonfamilial colorectal cancer selected by loss of protein expression in tumor tissue. *Hum Mutat*. 2004 Mar;23(3):285.
62. Wang Z. DNA damage-induced mutagenesis: a novel target for cancer prevention. *Mol Interv*. 2001 Dec;1(5):269-81. 63. Hahn WC. Immortalization and transformation of human cells. *Mol Cells*. 2002 Jun 30;13(3):351-61.
63. Hahn WC. Immortalization and transformation of human cells. *Mol Cells*. 2002 Jun 30;13(3):351-61.
64. Lundberg AS, Randall SH, Stewart SA, Elenbaas B, Hartwell KA, Brooks MW, Fleming MD, Olsen JC, Miller SW, Weinberg RA, Hahn WC. Immortalization and transformation of primary human airway epithelial cells by gene transfer. *Oncogene*. 2002 Jul 4; 21(29):4577-86.
65. Meyerson M. Role of telomerase in normal and cancer cells. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2626-34.
66. Balasubramanian S, Singh N. The role of telomeres and telomerase in human cancer. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1996 Jul; 40(3):199-204.
67. Klingelutz AJ. The roles of telomeres and telomerase in cellular immortalization and the development of cancer. *Anticancer Res*. 1999 Nov-Dec;19(6A):4823-30.
68. Masutomi K, Hahn WC. Telomerase and tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2003 May 15;194(2):163-72.
69. Newbold RF. The significance of telomerase activation and cellular immortalization in human cancer. *Mutagenesis*. 2002 Nov;17(6):539-50.
70. Maser RS, DePinho RA. Connecting chromosomes, crisis, and cancer. *Science*. 2002 Jul 26;297(5581):565-9.
71. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182-1186.
72. Harris AL. Are angiostatin and endostatin cures for cancer? *Lancet*. 1998; 351:1598-1599.
73. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med*. 1996;2:689-692.
74. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997;88:277-285.
75. Rodríguez Fragoso L, Jurado León FR, Reyes- Esperaza JA. La proteólisis en la invasión y metástasis de la célula tumoral. *Cancerología* 2000;46 (1):33-46 (México).
76. Ruoslahti E. How Cancer Spreads. *Scientific American*. 1996;275:72-5
77. Rasmussen HS, McCann PP. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat. *Pharmacol Ther*. 1997;75:69-75.
78. Baidas SM, Isaacs C, Crawford J, et al. A phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1999:475.
79. Volpert OV, Ward WF, Linggen MW, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest*. 1996;98:671-679.
80. Brem S, Gately S, Takano S, et al. Captopril selectively inhibits endothelial proliferation *in situ* in the rat C6 glioma. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*. 1994;35:398.
81. Brem S, Wotoczek-Obadia MC. Regulation of angiogenesis by copper reduction and penicillamine: antagonism of cytokine and growth factor activity. AACR Special Conference: *Angiogenesis and Cancer Research*. Orlando, Fla; January 24-28, 1998.
82. Fidler IJ. Molecular biology of cancer: invasion and metastasis. In: *Cancer: principles and practice of Oncology*, fifth edition, edited by Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steve A. Rosenberg Lipincott Raven Publishers, Philadelphia, 1997 capt 7 pp 135-151.
83. Rudek MA, Dyer V, Hamilton JM, et al. Preliminary pharmacokinetics (PK) of COL-3, a matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65:195.
84. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion molecules: novel molecular tools in tumor pathology. *Hum Pathol*. 1994 Sep;25(9):849-56.
85. Otto T, Luemmen G, Bex A, Suhr J, Goebell PJ, Raz A, Ruebben H. Tumor cell motility as a novel target in cancer experimental and clinical results. *Onkologie* 2002 Apr;25(2):172-7.
86. Hasina R, Matsumoto K, Matsumoto-Taniura N, Kato I, Sakuda M, Nakamura T. Autocrine and paracrine motility factors and their involvement in invasiveness in a human oral carcinoma cell line. *Br J Cancer* 1999 Aug;80(11):1708-17
87. Wells A. Tumor invasion: role of growth factor-induced cell motility. *Adv Cancer Res* 2000;78:31-101.
88. Rolli M, Fransvea E, Pilch J, et al. Activated integrin alphavbeta3 cooperates with metalloproteinase MMP-9 in regulating migration of metastasis breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (United States), Aug 5 2003, 100(16) p9482-7.
89. Sawai H, Funahashi H, Matsuo Y, et al. Expression and prognostic roles of integrins and interleukin-1 receptor type I in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Dig Dis Sci* (United States), Jul 2003, 48(7) p1241-50.
90. Loducca SV, Mantesso A, Kapas S, et al. Salivary gland tumours: immunoppression of integrins beta 1, beta 3 and beta 4. *J Oral Pathol Med* (Denmark), May 2003, 32(5) p305-9.
91. Strobel T, Cannistra SA. Beta1-integrins partly mediate binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium *in vitro*. *Gynecol Oncol* (United States), Jun 1999, 73(3) p362-7.
92. Ouatas T, Salerno M, Palmieri D, Steeg PS. Basic and translational advances in cancer metastasis: Nm23. *J Bioenerg Biomembr* 2003 Feb;35(1):73-9
93. Wang LS, Chow KC, Lien YC, Kuo KT, Li WY. Prognostic significance of nm23-H1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Aug;26(2):419-24.
94. Zhao H, Jhanwar-Uniyal M, Datta PK, Yemul S, Ho L, Khitrov G, Kupersmidt I, Pasinetti GM, Ray T, Athwal RS, Achary MP. Expression profile of genes associated with antimetastatic gene: nm23-mediated metastasis inhibition in breast carcinoma cells. *Int J Cancer* 2004 Mar10;109(1):65-70.
95. Wang YF, Chow KC, Chang SY, Chiu JH, Tai SK, Li WY, Wang LS. Prognostic significance of nm23-H1 expression in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2004 Jun 1;90(11):2186-93
96. Purtilo DT. Immune deficiency predisposing to Epstein Barr Virus-induced lymphoproliferative diseases: the X-linked lymphoproliferative syndrome as a model. *Adv Can Res* 1981;34:279-312.
97. Peyrade F, Taillan B, Lebrun C, Dujardin P. Cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. The unusual aspects. *Presse Med* 1999 Apr 17;28(15):809-14
98. Ungefroren H, Voss M, Bernstorff WV, Schmid A, Kremer B, Kalthoff H. Immunological escape mechanisms in pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999 Jun 30;880:243-51
99. Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, Dallaire BK. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999 Oct;26(5 Suppl 14):66-73
100. Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nature MED*. 1:309, 1995.
101. Mihich E, Feunteun J, Friend S. Thirteenth annual pezcoller symposium: focusing analytical tools on complexity in cancer. *Cancer Res*. 2002 Jul 1;62(13):3883-7.
102. Chabert-Gisselbrecht S. Oncogenes and their discovery. *Rev Prat*. 1995 Oct 1;45(15):1873-80.
103. Jansen B, Zangemeister-Wittke U. Antisense therapy for cancer-the time of truth. *Lancet Oncol*. 2002 Nov;3(11):672-83.
104. Greer BT, Khan J. Diagnostic classification of cancer using DNA microarrays and artificial intelligence. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 May;1020:49-66.
105. Felsner DW. Reversibility of oncogene-induced cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2004 Feb;14(1):37-42.
106. Carbone M, Klein G, Gruber J, Wong M. Modern criteria to establish human cancer aetiology. *Cancer Res*. 2004 Aug 1;64(15):5518-24.



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

# Premio Nacional en Oncología 2005 “Dr. Guillermo Montaña Islas”

## CONVOCATORIA

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. cumpliendo con uno de sus objetivos: fomentar la investigación de la oncología en sus diferentes áreas, convoca a la comunidad médico-científica a participar.

### CATEGORÍAS

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas de investigación:

- **Biomédica Básica**
- **Biomédica Epidemiológica**

1. Cada participante deberá seleccionar el área donde concursará su trabajo.
2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología comunicará a los participantes el dictamen el **viernes 23 de septiembre de 2005** en forma escrita.
5. La premiación se llevará a cabo durante el XXIV Congreso Nacional de Oncología, a realizarse del 19 al 22 de octubre de 2005, en el Hotel Princess Fairmont, Acapulco, México.

### BASES

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su grupo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXIV Congreso Nacional de Oncología de 2005.
6. El autor deberá inscribirse al XXIV Congreso Nacional de Oncología de 2005, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser enviados a la Revista *Gaceta Mexicana de Oncología* para posible publicación, si lo desean los autores, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

### INFORMES

Favor de comunicarse a: **Sociedad Mexicana de Oncología**

Tels.: 5574-1454 y 5574-0706

Fax: 5584-1273 E-mail: smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx México, D.F., abril de 2005

### REQUISITOS

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en disco de 3.5 o CD).
3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la institución donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
  - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
5. Todos los trabajos deberán ser aprobados por los comités de investigación y/o ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la Sociedad Mexicana de Oncología.
  - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología. Solicitándola directamente a la Sociedad Mexicana de Oncología.
7. Los trabajos deberán enviarse a la:  
**Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.**  
Tuxpan Núm. 59 PH Col. Roma Sur  
C.P. 06760, México, D. F.
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta el **lunes 11 de Julio de 2005**, a las 19 horas.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

### PREMIACIÓN

1. Sólo habrá un primer lugar.
2. El premio será de:
  - \$50,000 M.N. para el autor.
  - Diploma para el autor.
  - Constancia para el autor y coautores.Se otorgará un diploma de reconocimiento a la institución o instituciones donde se realizó el trabajo ganador.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



**sanofi aventis**

La Salud es lo esencial





SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

# Premio de investigación en oncología para médicos residentes 2005

## CONVOCATORIA

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. con el objeto de fomentar el interés por la investigación, como parte del proceso de preparación del médico residente, establece el Premio al mejor trabajo de investigación en las diferentes áreas de la oncología (cirugía oncológica, radioterapia, oncología médica, oncología pediátrica y hematooncología).

### CATEGORÍAS

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas:

- **Investigación Básica**
- **Investigación Clínica**

1. Cada participante deberá seleccionar el área donde concursará su trabajo.
2. El jurado, designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología comunicará a los participantes el dictamen el **viernes 23 de septiembre de 2005** en forma escrita.
5. La premiación se llevará a cabo durante el XXIV Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 19 al 22 de octubre de 2005, en el Hotel Princess Fairmont, Acapulco, México.

### BASES

1. Podrá concursar cualquier médico residente en oncología que pertenezca a una institución del sector salud de México, con programa académico avalado por una universidad reconocida.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su grupo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXIV Congreso Nacional de Oncología de 2005.
6. El autor deberá inscribirse al XXIV Congreso Nacional de Oncología de 2005, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser enviados a la Revista *Gaceta Mexicana de Oncología* para posible publicación, si lo desean los autores, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

### REQUISITOS

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. El autor deberá enviar una carta constancia de la Jefatura

### INFORMES

Favor de comunicarse a: **Sociedad Mexicana de Oncología**  
Tels.: 5574-1454 y 5574-0706

Fax: 5584-1273 E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)  
[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx) México, D.F., abril de 2005

de Enseñanza de su respectiva institución que avale que está cursando la especialidad en oncología.

3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en disco de 3.5 o CD).
4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la institución donde se llevó a cabo.
5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
  - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los comités de investigación y/o ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la Sociedad Mexicana de Oncología.
  - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
  - Solicitándola directamente a la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
7. Los trabajos deberán enviarse a la:  
**Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.**  
Tuxpan Núm. 59 PH, Col. Roma Sur C.P. 06760, México, D. F.
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta el **lunes 11 de Julio de 2005**, a las 19 horas.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

### PREMIACIÓN

1. Sólo habrá un primer lugar para ambas áreas.
2. El premio será:
  - Una beca completa (inscripción, transportación aérea, hospedaje y alimentos) para asistir en el extranjero a un congreso de la especialidad.
  - Diploma para el autor.
  - Constancia para el autor y coautores.
  - Se otorgará un diploma de reconocimiento a la institución donde se realizó el trabajo ganador.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



Schering-Plough



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

## PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA AÑO 2005

### CONVOCATORIA

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. consolida su compromiso al fomentar la investigación de la oncología en sus diferentes modalidades terapéuticas. Para tal efecto, se establece el presente premio, como estímulo y reconocimiento para los investigadores en México.

#### CATEGORÍAS

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas de investigación:

- **Cirugía Oncológica**
- **Radioterapia**
- **Oncología Médica**
- **Oncología Pediátrica**
- **Hematooncología**

1. Cada participante deberá seleccionar el área donde concursará su trabajo.
2. El jurado, designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología comunicará el dictamen, en forma escrita a los participantes, el **viernes 23 de septiembre de 2005**.
5. La premiación se llevará a cabo durante el XXIV Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 19 al 22 de octubre del 2005, en el Hotel Princess Fairmont, Acapulco, México.

#### BASES

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su grupo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXIV Congreso Nacional de Oncología del 2005.
6. El autor deberá inscribirse al XXIV Congreso Nacional de Oncología del 2005, a fin de presentar su trabajo.

#### INFORMES

Favor de comunicarse a: **Sociedad Mexicana de Oncología**

Tels.: 5574-1454 y 5574-0706

Fax: 5584-1273 E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx) México, D.F., abril de 2005



7. Los trabajos podrán ser enviados a la Revista *Gaceta Mexicana de Oncología* para posible publicación, si lo desean los autores, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

#### REQUISITOS

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en disco de 3.5 o CD).
3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, y sin nombre de la institución donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
  - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.

#### PREMIACIÓN

1. Sólo habrá un primer lugar para cada área.
2. El premio será de:
  - \$20,000 M.N. para cada área.
  - Diploma para el autor.
  - Constancia para el autor y coautores.
  - Se otorgará un diploma de reconocimiento a las instituciones donde se realizaron los trabajos ganadores.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



## Estimado suscriptor

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. tiene especial interés en que continúe recibiendo nuestra Gaceta Mexicana de Oncología, por lo que le agradeceremos nos informe sobre cambios de domicilio, proporcionándonos, para ello, los siguientes datos:

Nombre: \_\_\_\_\_

RFC: \_\_\_\_\_

**Dirección particular:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Colonia: \_\_\_\_\_ Localidad: \_\_\_\_\_

Estado: \_\_\_\_\_ C.P.: \_\_\_\_\_

País: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

RFC: \_\_\_\_\_

**Dirección del consultorio:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Colonia: \_\_\_\_\_ Localidad: \_\_\_\_\_

Estado: \_\_\_\_\_ C.P.: \_\_\_\_\_

País: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

### Indicarnos en cuál dirección desea recibir la Gaceta Mexicana de Oncología:

Dirección particular:  Dirección del consultorio:

Si está interesado en suscribirse a la Gaceta Mexicana de Oncología, además de los datos anteriores, le agradeceremos deposite en la cuenta: 0170517937, sucursal 0674 Insurgentes Américas, del Banco Banorte, a nombre de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., la cantidad de \$ 1,000.00 (UN MIL PESOS). Una vez realizado el pago, le agradecemos nos haga llegar, vía fax, su ficha de depósito al 55 84 12 73, con atención a Guadalupe Palacios V.

Durante 2005, la Gaceta aparecerá bimestralmente, por lo que la suscripción contempla el envío de 6 números regulares.

---

# Gaceta Mexicana de Oncología

---

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Las instrucciones para someter su manuscrito pueden ser vistos en la página web: [www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

La Gaceta Mexicana de Oncología publica trabajos originales, artículos de revisión, notas clínicas, cartas al director y otros artículos especiales que describan nuevos hallazgos de particular significado referentes a todos los aspectos de la Oncología. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N Engl J Med* 1997;336:309-15.), también disponibles en: <http://www.icmje.org> y se ajustan a las siguientes normas:

### Remisión de trabajos

- Enviar el manuscrito de acuerdo a las instrucciones, con tres copias en un sobre a: Gaceta Mexicana de Oncología. Tuxpan # 59 PH, Col. Roma Sur, C.P. 06760, México, DF, y de ser posible también por correo electrónico: [smeo@infosel.net.mx](mailto:smeo@infosel.net.mx) incluyendo
- Carta de presentación.
- Listado de comprobaciones formales del trabajo.
- Formulario anexo de declaración de autoría y cesión de derechos.
- Disquete informático con el texto, especificando nombre del archivo y programa utilizado.

### Carta de presentación

En ella el autor explicará, en 3-4 líneas, cuál es la aportación original del trabajo que presenta.

### Tipos de artículos

- *Originales.* Podrán referirse a trabajos de investigación básica o clínica o cualquier otra contribución original en algunos de los aspectos de la Oncología. La extensión aproximada será de 15 páginas de texto y un máximo de 10 figuras, tablas, fotografías o gráficos (uno por página). Se recomienda que el número de autores firmantes no supere los seis. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.
- *Trabajos de Formación Continuada-Revisiones.* Se refiere a puestas al día de temas concretos de la especialidad o bien a revisiones de tema a propósito de una casuística. La extensión será aproximadamente de 10 páginas con cinco figuras, tablas, fotografías o gráficos. El número de firmantes no será superior a seis. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, casuística, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.
- *Notas clínicas.* Referidas a la descripción de casos clínicos infrecuentes cuya presentación aporte datos al conocimiento del tema. La extensión aproximada será de cinco páginas y no más de tres figuras o tablas. El número de autores firman-

tes no superará los cinco. Las secciones se ordenan como sigue: página del título, resumen, summary, introducción, casuística, discusión, bibliografía, tablas, pies de figura y figuras.

- *Cartas al director.* Se referirán a artículos publicados recientemente en la revista y sobre los que se harán comentarios, objeciones o aportaciones personales. La extensión será de dos páginas, admitiéndose una tabla o figura. El número de firmantes no será más de dos y la bibliografía que en ella se aporte será la mínima indispensable, nunca superior a cinco citas.
- *Crítica de libros.* La revista publicará la crítica de los libros de Oncología que lleguen a su poder.
- *Noticias.* Se podrán remitir todas aquellas informaciones, anuncios, comentarios, etc., que puedan ser de interés para los miembros de la sociedad.

### Manuscrito

- El autor debe enviar tres juegos completos del manuscrito, mecanografiados a doble espacio en todas sus secciones (incluidas citas bibliográficas, tablas y pies de figura). Se emplearán páginas DIN-A4 dejando márgenes laterales, superior e inferior de 2.5 centímetros.
- Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- Abreviaciones: éstas deben ser evitadas, exceptuando las unidades de medida. Evite el uso de abreviaciones en el título y en el resumen. El nombre completo al que sustituye la abreviación debe proceder el empleo de ésta, a menos que sea una unidad de medida estándar. Las unidades de medida se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional (Unidades SI). Las unidades químicas, físicas, biológicas y clínicas deberán ser siempre definidas estrictamente.

### Página del título

- Figurará el título conciso, pero informativo, un título abreviado (máximo 40 caracteres), los nombres y apellidos de los autores, nombre de (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a las que el trabajo debe ser atribuido y el reconocimiento de cualquier beca o apoyo financiero.
- Incluir el nombre completo, número de teléfono (fax y e-mail) y la dirección postal completa del autor responsable de la correspondencia y el material. Estos datos deben figurar en el cuadrante inferior derecho de esta primera página.

### Resumen y palabras clave

- Deberán aparecer en la segunda página. Se recomienda que el resumen de los artículos originales sea estructurado, es decir, que contenga los siguientes encabezados e información: Objetivo, Métodos, Resultados y conclusiones con no más de 200 palabras.

- En la misma hoja debe aparecer una relación con las palabras clave. Las palabras clave (de tres a diez en total) complementan el título y ayudan a identificar el trabajo en las bases de datos. Se deben emplear términos obtenidos de la lista de encabezados de materias médicas (MeSH) del Index Medicus de la NLM de Estados Unidos. Disponible en : <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>

#### Abstract y key words

- Es una traducción correcta del resumen al inglés. Se escribirá en una hoja aparte, donde también figure el título del trabajo y las key words, ambos igualmente en inglés.

#### Introducción

- Debe mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumir el fundamento del mismo sin revisar extensivamente el tema. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

#### Sujetos y métodos

- Debe describir la selección de los sujetos estudiados detallando los métodos, aparatos y procedimientos con suficiente detalle como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores. Alguna información detallada de gran interés puede incluirse como anexo.
- Las normas éticas seguidas por los investigadores tanto en estudios en humanos como en animales se describirán brevemente. Los estudios en humanos deben contar con la aprobación expresa del comité local de ética y de ensayos clínicos, y así debe figurar en el manuscrito.
- Exponer los métodos estadísticos empleados. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; caso contrario se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio.

#### Resultados

- Los resultados deben ser concisos y claros, e incluirán el mínimo necesario de tablas y figuras. Se presentarán de modo que no exista duplicación y repetición de datos en el texto y en las figuras y tablas.

#### Discusión

- Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del trabajo y sus conclusiones. No debe repetirse con detalles los resultados del apartado anterior. Debe señalarse las implicaciones de los resultados y sus limitaciones, relacionándolas con otros estudios importantes. El contenido de esta sección ha de basarse en los resultados del trabajo y deben evitarse conclusiones que no estén totalmente apoyadas por los mismos. Se comentarán los datos propios con relación a otros trabajos previos, así como las diferencias entre los resultados propios y los de otros autores. La hipótesis y las frases especulativas deben ser claramente identificadas.

#### Agradecimientos

- Podrán reconocerse: a) contribuciones que necesitan agradecimiento pero no autoría; b) agradecimiento por ayuda técnica; c) agradecimiento de apoyo material o financiero,

especificando la naturaleza de dicho apoyo, y d) relaciones financieras que pueden causar conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Las citas bibliográficas se identificarán en el texto con la correspondiente numeración correlativa mediante números arábigos, en superíndice.
- Se escribirán a doble espacio y se numerarán consecutivamente en el orden de aparición en el texto.
- Las comunicaciones personales y los datos no publicados no deben aparecer en la bibliografía (se pueden citar entre paréntesis en el texto).
- Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las que utiliza el Index Medicus de la National Library of Medicine. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>

#### Ejemplo de citas correctas

##### Revistas:

1. Artículo normal (citar los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, citar los seis primeros y añadir "et al") : Cañas R, Kilbourne E. Oil ingestion and the Toxic-Oil syndrome: results of a survey of residents of the Orcasur neighbourhood in Madrid, Spain. *Int J Epidemiol* 1987;1:3-6
2. Suplemento de revista: Matri Ar, Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980;92(suppl 2):316-8
3. Fascículo sin volumen: Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr Am Assoc Ment Defici* 1978;(3):353-84.

##### Libros y otras monografías:

4. Autor (es): McDowell Y, Newell C. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press, 1987.
5. Capítulo de un libro: Abramson JH. Cross-sectional studies. En: Holland WW, Detels R, Knox G, Directors. *Oxford textbook of public health, volumen 3: Investigative methods in public health*. Oxford: Oxford University Press, 1985;89-100.
6. Tesis doctorales o conferencias publicadas: Youssef NM. School adjustment of children with congenital Heart disease [tesis doctoral]. Pittsburgh: Universidad de Pittsburgh, 1988.

##### Otros artículos:

7. Artículos de periódico: Yolo J. Frontela no logró reproducir el síndrome tóxico en monos. *El Universal*, 17 Feb. 1988,23(col 1-4).
8. Material legal: Toxic Substances Control Act: *Audiencia S. 776 ante el Subcomité sobre el medio ambiente del Comité sobre Comercio del Senado*, 94 cong 1. a Sesión, 343(1975).
9. Archivo de computadora: Renal system [programa informático]. Versión MS-DOS. Edwardsville, KS: Medisim; 1988.

##### Material no publicado:

10. En prensa: Lillywhite HB, Donald JA, Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. [en prensa]. *Science*.
11. Citas extraídas de internet:



Cross P, Towe K K. A guide to citing Internet source [online]. Disponible en: [http://www.bournemouth.ac.uk/servicedept/lis/LIS\\_Pub/harvards](http://www.bournemouth.ac.uk/servicedept/lis/LIS_Pub/harvards).

### Tablas

- Irán numeradas de manera correlativa. Escritas a doble espacio, en hojas separadas, se identifican con un número arábigo y un título en la parte superior. Deben contener las pertinentes notas explicativas al pie.

### Figuras, fotografías, gráficas, dibujos y otras ilustraciones

- Deberán ser seleccionadas cuidadosamente, de modo que contribuyan a la mayor comprensión del texto. El tamaño será de 10 x12 y 10 x18 cm, con la calidad necesaria para su reproducción y en número adecuado según las normas de la introducción.
- Si se presentan microfotografías deberán incluirse el método de tinción y los aumentos empleados.
- Las fotografías en tamaño postal irán numeradas al dorso mediante etiqueta adhesiva con el nombre del primer autor y título del trabajo e indicaciones de la parte superior de la misma mediante una flecha.
- Las fotografías digitales vendrán en formato jpg/jpeg en disco o CD y por correo electrónico junto al trabajo en cuestión.
- Si desea la publicación en color de alguna de las fotografías, los gastos correrán a cargo del autor, previa solicitud de presupuesto al editor.
- Las figuras no repetirán datos y escritos en el texto.
- Los pies de figura se escribirán a doble espacio y las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

### RESPONSABILIDADES ÉTICAS

- Cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conforman a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. Disponible en: [http://www.wma.net/s/policy/17-c\\_s.html](http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html). No se deben utilizar nombres, iniciales o números de hospital, sobre todo en las figuras. Cuando se describen experimentos en animales se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional, o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.
- Permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.
- La revista no acepta material previamente publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas, fotografías o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Conflicto de intereses. La revista espera que los autores declaren cualquier asociación comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo remitido.

- Autoría. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado al artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente será publicada.

La *Gaceta Mexicana de Oncología* declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

### Consentimiento informado

Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido tras la obtención de un consentimiento informado.

### TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

Se incluirá con el manuscrito el anexo a estas normas firmado por todos los autores.

### PROCESO EDITORIAL

Una vez evaluado en primera instancia por el Comité Editorial, todo manuscrito recibido es enviado a evaluadores externos, a los autores se le notificará su aceptación, rechazo o necesidad de cambios dentro de las primeras 6 semanas de haber recibido el manuscrito. La valoración seguirá un protocolo establecido a tal efecto y será anónima.

La *Gaceta Mexicana de Oncología* se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio, en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que de ello se derive un cambio en su contenido.

Los manuscritos que sean aceptados para publicación en la revista quedarán en poder permanente de la *Gaceta Mexicana de Oncología* y no podrán ser reproducidos ni total ni parcialmente sin su permiso.

### INFORMACIÓN ADICIONAL

1. La *Gaceta Mexicana de Oncología* da acuse de recibo de los trabajos remitidos.
2. Corrección de pruebas. Se enviará una prueba de composición del artículo al autor responsable de la correspondencia. La prueba se revisará cuidadosamente y se marcarán los posibles errores, devolviendo las pruebas corregidas a la redacción de la revista en un plazo de 48 horas. El Comité de Redacción se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor en la prueba de impresión.
3. Política editorial. Los juicios y opiniones expresados en los artículos y comunicaciones publicados en la *Gaceta* son del autor(es), y no necesariamente aquéllos del Comité Editorial. Tanto el Comité Editorial como la empresa editora declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Ni el Comité Editorial ni la empresa garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.