

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, NÚM. 4 JULIO-AGOSTO 2005

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

La educación de los médicos residentes en oncología

Javier Kelly García

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tratamiento conservador del derrame pericárdico maligno con mitomicina C y lidocaína

J. Kelly García, N. Briceño Ancona, M.A. Fernández Corzo, E.M. García Bazán, D. Zamora Lemus, C. Ibarra Pérez

Incidencia de enfermedad endobronquial metastásica en un hospital oncológico

F. Martínez Flores, M.A. Fernández Corzo, E. García Bazán, D. Zamora Lemus, S. Colmenero Zubiate, J. Kelly García

Tratamiento de linfomas indolentes con el esquema 3 CNOP-4 COPB, informe preliminar

E. Murillo, M.J. Nambo, A. Avilés, A. Talavera, M. González, N. Neri, S. Cleto, C. Castañeda, J. Huerta

Informe clínico de 90 casos de tumores germinales de ovario

P.M. Escudero de los Ríos, J. Bañuelos Flores, F. Quijano Castro, S. Labastida Alméndaro, D. López Hernández, M. Álvarez Blanco, G. González Lira

INFORME DE CASO

Enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces*, simulando un tumor pélvico.

Informe de cinco casos

G. Cortés Martínez, P. Escudero de los Ríos, F. Quijano, R. Delgado, D. López Hernández, L. Sotelo, M. Chávez

CONSENSO

Primer Consenso Nacional sobre el Manejo del Cáncer de Próstata T3

M.A. Jiménez Ríos, F.J. Ochoa Carrillo

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

Julio - Agosto 2005, Vol. 4 Núm. 4

EDITOR 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. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

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 4, JULY-AUGUST 2005

EDITORIAL

- Education of the residents doctors in oncology** 82
Javier Kelly García

ORIGINAL ARTICLES

- Conservative management of malignant pericardial effusion with mitomycin C and lidocaine** 84
J. Kelly García, N. Briceño Ancona, M.A. Fernández Corzo, E.M. García Bazán, D. Zamora Lemus, C. Ibarra Pérez

- Incidence of endobronchial metastases in an oncology hospital** 88
F. Martínez Flores, M.A. Fernández Corzo, E. García Bazán, D. Zamora Lemus, S. Colmenero Zubiate, J. Kelly García

- Treatment of indolent lymphomas with 3 CNOP-4 COPB, preliminary report** 93
E. Murillo, M.J. Nambo, A. Avilés, A. Talavera, M. González, N. Neri, S. Cleto, C. Castañeda, J. Huerta

- Clinical report of 90 cases with ovarian germ cell tumors** 97
P.M. Escudero de los Ríos, J. Bañuelos Flores, F. Quijano Castro, S. Labastida Alméndaro, D. López Hernández, M. Álvarez Blanco, G. González Lira

CASE REPORT

- Inflammatory pelvic disease by *Actinomyces* mimicking pelvic tumor. Five cases report** 102
G. Cortés Martínez, P. Escudero de los Ríos, F. Quijano, R. Delgado, D. López Hernández, L. Sotelo, M. Chávez

CONSENSUS

- First National Consensus Meeting on T3 Prostate Cancer Management** 106
M.A. Jiménez Ríos, F.J. Ochoa Carrillo

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 4, NÚMERO 4, JULIO-AGOSTO 2005

EDITORIAL

La educación de los médicos residentes en oncología 82
Javier Kelly García

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tratamiento conservador del derrame pericárdico maligno con mitomicina C y lidocaína 84
J. Kelly García, N. Briceño Ancona, M.A. Fernández Corzo, E.M. García Bazán, D. Zamora Lemus, C. Ibarra Pérez

Incidencia de enfermedad endobronquial metastásica en un hospital oncológico 88
F. Martínez Flores, M.A. Fernández Corzo, E. García Bazán, D. Zamora Lemus, S. Colmenero Zubiarte, J. Kelly García

Tratamiento de linfomas indolentes con el esquema 3 CNOP-4 COPB, informe preliminar 93
E. Murillo, M.J. Nambo, A. Avilés, A. Talavera, M. González, N. Neri, S. Cleto, C. Castañeda, J. Huerta

Informe clínico de 90 casos de tumores germinales de ovario 97
P.M. Escudero de los Ríos, J. Bañuelos Flores, F. Quijano Castro, S. Labastida Alméndaro, D. López Hernández, M. Álvarez Blanco, G. González Lira

INFORME DE CASO

Enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces*, simulando un tumor pélvico. Informe de cinco casos 102
G. Cortés Martínez, P. Escudero de los Ríos, F. Quijano, R. Delgado, D. López Hernández, L. Sotelo, M. Chávez

CONSENSO

Primer Consenso Nacional sobre el Manejo del Cáncer de Próstata T3 106
M.A. Jiménez Ríos, F.J. Ochoa Carrillo

La educación de los médicos residentes en oncología

Education of the residents doctors in oncology

La educación de los residentes en oncología es un compromiso que compartimos todos los que estamos involucrados en el diario ejercicio de diagnosticar y tratar enfermos con cáncer. Pero, ¿hasta dónde es responsabilidad de las instituciones académicas de México normar su educación y hasta dónde llega nuestra participación como profesores?

Indudablemente, existe una clave para lograr personas cada vez más capaces y comprometidas en la tarea elegida libremente, de manera independiente al rol que juega, ya sea como profesor o alumno. Debemos estar convencidos de que la responsabilidad del educador es mucho mayor. Entre otras razones, porque no sólo transmite ideas, conocimiento y experiencia, sino que debe ser capaz de comunicar un espíritu de servicio y una auténtica vocación. Como dice Saint Exupery en *El Principito*: "...las cosas más importantes son invisibles, pero si se perciben con el corazón...".

Educar no es una labor fácil cuando se parte de un principio puramente académico, es decir, no podemos anteponer la tarea a la persona. Ésta es primero. El conocimiento de hoy se torna obsoleto rápidamente. La estructura actual está centrada en el quehacer diario; es común escuchar que los residentes de hoy no son lo que nosotros solíamos ser, sino que deberían ser mucho mejores. ¿Será esto una aseveración o es tan sólo el reflejo de una estructura de conocimiento cada vez más endeble? o ¿es acaso que faltan ejemplos?

Alguien podría argumentar que las instituciones imponen normas y tenemos que acatarlas. Si aceptáramos ese argumento se acabaría la discusión. Pero debemos recordar que las instituciones no tienen vida propia; son, de una u otra manera, el reflejo de quienes contribuimos a forjarlas con nuestro trabajo cotidiano.

Estoy convencido de que educar centrado en la persona, más que en la tarea, dará mejores frutos para todos, así como la oportunidad de formar personas extraordinarias. Los individuos que nos sucedan tienen que ser mucho mejores que nosotros. Decir esto exige seguridad en nosotros mismos y ejercitar la virtud de la humildad. Conviene recordar la etimología de la palabra virtud (*vir*) que significa fuerza, de ahí procede la palabra virilidad. Para educar médicos que sean cada vez mejores, debemos guiarnos en los valores universales, independientemente de las ideologías. Lograr una convivencia que permita ejercer nuestra profesión, basándonos en la integridad del individuo, vivida con sinceridad y

lealtad a los valores que exige la atención a toda persona, desde el punto de vista humano. Pero esto último no se puede conseguir sin la responsabilidad que garantiza la autodisciplina y el esfuerzo por alcanzar los objetivos planteados.

Cada uno de nosotros tiene la obligación de conocer sus capacidades y limitaciones. Debemos realizar un diagnóstico certero para nosotros mismos y establecer claramente dónde estamos y hacia dónde queremos y debemos ir. Esto sin duda permite fijarnos una meta superior; de lo contrario, sería superfluo alcanzarla, es decir, la diferencia entre cómo están las cosas respecto a las circunstancias y de mí mismo, es cómo decido que estén. Sólo viviendo esa objetividad en el autodiagnóstico seremos capaces de adquirir y desarrollar las capacidades personales y de organización, que son el único camino para hacer la diferencia.

Todas las enseñanzas tienen un claro valor, pero la mayoría de las veces esto se torna efímero si el individuo se centra sólo en la tarea de transmitir conocimiento. Por ejemplo, si a nuestros hijos les falta capacidad de asombro o reflexión es porque los hemos acostumbrado a la gratificación instantánea y efímera de los videojuegos, a la facilidad del logro ficticio, al plazo cero que prometen los comerciales en la televisión. Hoy, a muchas personas les interesa más los diplomas que el conocimiento. No creo que este sea el camino por el que se han hecho grande los grandes. Parece conveniente concentrarse más en transmitir los valores necesarios para la mejora continua de la persona y en consecuencia del conocimiento mismo. Ninguno de nosotros podemos superarnos si en la diaria tarea no nos ocupamos en destacar sobre los otros; la superación ajena no es más que origen y fruto de la propia. Es preciso perfeccionarse para poder ser, entendiéndose como perfeccionamiento el ejercitar las virtudes al adquirir nuevos y mejores hábitos, aumentar las capacidades, fortalecer la experiencia, originar descubrimientos, generar conocimiento y concretar nuestra preparación.

Debo definir si quiero educar o quiero formar, lo primero indudablemente se tornará obsoleto, lo segundo formará mejores personas que compartan los mismos valores. Como consecuencia, esto nos lleva a superarnos continuamente y propiciar el constante y necesario cambio del papel del profesor y del alumno. Educar en valores y a través de los valores, con conocimiento profundo de la tarea a transmitir, nos regala la oportunidad de convertirnos en alumnos al estar aprendiendo cada día de manera incansable.

Asimismo, en la etapa de residentes hemos recibido diversos tipos de instrucción, y recordamos con afecto a los profesores que nos permitieron crecer como personas, que se preocuparon por nuestro beneficio. Ellos son ejemplo de estudio y entrega, nos brindaron su amistad al corregirnos con la estima que emana de quien busca mejorarse a sí mismo al preocuparse por los demás. Pero a su vez, no titubearon en luchar contra el conformismo que existe en lo que se torna fácilmente repetitivo, que no flaquearon en definir lo factible de lo utópico con la magnanimidad que conlleva el esfuerzo en sí mismo y el alcanzar las metas propuestas.

Es necesario ser honestos con nosotros mismos al valorar la oportunidad que brinda el ocupar un cargo que permita formar personas, y ser humildes al evaluar nuestras capacidades. Creo que esta es la clave para lograr una mejora continua en el ámbito académico.

Termino con una anécdota que me parece apropiada:

- Un mendigo pidió de comer en casa de un hombre rico. Le atendió una mujer que, refunfuñando y de mal modo, le dio un plato de sopa. El mendigo se entristeció. Casi se pone a llorar.
- ¿Le falta algo a la sopa?, preguntó la mujer.
- Sí, dijo el mendigo. Le falta el condimento que más se aprecia: la buena cara y la buena voluntad.

Hagamos nuestro mejor esfuerzo por infundir en los residentes esa parte espiritual que ha estado presente en los grandes médicos.

*Dr. Javier Kelly García
Cirujano oncólogo, Servicio de Oncología Torácica
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
IMSS.*

Tratamiento conservador del derrame pericárdico maligno con mitomicina C y lidocaína

Conservative management of malignant pericardial effusion with mitomycin C and lidocaine

J. Kelly García, N. Briceño Ancona, M.A. Fernández Corzo, E.M. García Bazán, D. Zamora Lemus, C. Ibarra Pérez

Servicio de Oncología Torácica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Resumen

Introducción. El derrame pericárdico maligno ocurre en cerca del 21% de los pacientes que mueren por cáncer. Se realizó un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de la mitomicina C más lidocaína al 2% en el tratamiento de derrames pericárdicos por tumores epiteliales metastáticos.

Material y métodos. Fueron evaluados nueve pacientes, de marzo de 1995 a diciembre de 2002, que se encontraban en etapas terminales y ninguno recibió algún otro tratamiento que influyera en los resultados. Todos tenían tamponade cardiaco. Fue utilizado el criterio de Smith para evaluar respuesta: a) desaparición o disminución del derrame pericárdico por más de 30 días al menos, b) ausencia de síntomas de tamponade por más de 30 días, c) sin necesidad de pericardiocentesis posteriores por más de 30 días. Todos los derrames fueron realizados con un catéter subesternal y 8 mg de mitomicina C más 2 ml de lidocaína al 2%, ambas diluidas en 10 ml de solución salina. La solución fue administrada vía catéter, que permaneció cerrado por 24 horas y reabierto. Si se producía líquido, el procedimiento era repetido nuevamente por un máximo de cuatro veces.

Resultados. Todos los pacientes tuvieron respuesta completa; un paciente presentó leucopenia. El tamponade cardiaco fue resuelto en cada paciente inmediatamente después del drenaje del derrame.

Conclusión. Los derrames pericárdicos malignos pueden ser tratados por administración de mitomicina C más lidocaína; en este estudio se obtuvo el 100% de respuestas completas.

Palabras clave: derrame pericárdico, tumores epiteliales metastáticos, tamponade cardiaco.

Summary

Introduction. Almost 21% of patients that die by cancer had malignant pericardial effusion. A prospective study was conducted to evaluate the efficacy of mitomycin C plus lidocaine 2% to treat malignant pericardial effusion due to metastatic epithelial tumors.

Patients and methods. Nine patients were evaluated from March 1995 to December 2002, all of the patients were terminal patients and none of the patients received any other treatment that could influence the results. All of the patients had cardiac tamponade. The Smith criteria were utilized to evaluate response: a) disappearance or decreased of pericardial effusion for >30 days, b) absence of symptoms of tamponade for >30 days, c) no need for further pericardiocentesis for >30 days. All of the effusion was accomplished by a substernal catheter and 8 mg of mitomycin C plus 2 ml of lidocaine 2%, both diluted in 10 ml of saline solution. The solution was instilled via catheter, which remained closed for a period of 24 hours and reopened. If fluid reaccumulated the procedure was repeated at maximum of four times.

Results. All the patients had a complete response, one patient developed leukopenia. Cardiac tamponade resolved in every patient immediately after drainage of the effusion.

Conclusion. Malignant pericardial effusion can be safely treated by instilling of mitomycin C plus lidocaine based on a 100% success rate obtained in this study.

Key words: malignant pericardial effusion, metastatic epithelial tumors, cardiac tamponade.

Introducción

El derrame pericárdico maligno ocurre en cerca del 21% de los pacientes que mueren por cáncer y 8.5% tiene manifestaciones catastróficas.¹ En la literatura se han descrito múltiples tratamientos con resultados variables hasta en un

100% con cirugía y 50% con tratamiento médico.^{2,3} Los pacientes con derrame pericárdico maligno son enfermos terminales, en la mayoría de los casos en estado físico pobre, esperanza de vida corta, enfermedad metastásica y porcentaje de mortalidad alrededor del 85%.^{4,5}

Se requieren alternativas terapéuticas menos invasivas y con un mayor costo de eficacia, especialmente en pacientes con expectativa de vida pobre. No debe olvidarse la calidad

Solicitud de sobretiros: Javier Kelly García, 2da Cerrada de Floresta Núm. 6, Col. Clavería, C.P. 02080, México, D.F. correo: kellygj@prodigy.net.mx.

de vida, sobre todo si el tratamiento médico por ofrecerse tiene resultados comparables incluso con el tratamiento quirúrgico, pero a mucho menor costo.

En la institución, históricamente el tratamiento del derrame pericárdico maligno es quirúrgico con ventana pericárdica, por lo que el paciente requiere varios días de hospitalización y un cuidado posoperatorio inmediato en terapia intensiva.

El objetivo del estudio fue determinar la respuesta al tratamiento del derrame pericárdico maligno con mitomicina C y lidocaína 2%, ambas intrapericárdicas sin cirugía.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo de marzo de 1995 a mayo de 2004. Los pacientes tuvieron un diagnóstico histológico confirmado de carcinoma epitelial metastático y ninguno recibió otro tipo de tratamiento simultáneo que pudiera modificar la respuesta terapéutica. El tamponade cardiaco se confirmó por medio de un ecocardiograma; clínicamente todos tenían síntomas secundarios al derrame pericárdico con intenso ataque al estado general. La punción pericárdica subxifoidea y la colocación del catéter de 2.1 french para pericardiocentesis e instilación de los medicamentos se efectuó en la cama del paciente, bajo monitoreo cardiaco y anestesia local en un cuarto de hospitalización general. Ningún caso requirió control fluoroscópico o ultrasonográfico para su colocación y la posición del catéter se corroboró con placas de tórax portátiles.⁶

Una vez colocado el catéter, se extrajo el líquido intrapericárdico al máximo e inmediatamente se instiló en cavidad pericárdica 8 mg de mitomicina C diluidos en 10 ml de solución salina y 2 ml de lidocaína al 2%. La razón de utilizar lidocaína como parte del tratamiento fue con base a las arritmias cardiacas y al dolor local; estas son las complicaciones más frecuentes de las punciones intrapericárdicas.⁷ Una vez administrados los medicamentos, el catéter permaneció cerrado por 24 horas y se abrió sólo por acúmulo de líquido. Se administraron los medicamentos nuevamente hasta por un máximo de cuatro dosis.

Los resultados se evaluaron según los criterios de Smith y colaboradores:⁸ a) desaparición o disminución del derrame pericárdico mayor a 30 días, b) ausencia de síntomas de tamponade cardiaco por más de 30 días, y c) sin necesidad de realizar pericardiocentesis en menos de 30 días. La supervivencia se determinó desde el último día de tratamiento hasta la muerte o pérdida en el seguimiento del paciente. El periodo libre de derrame se consideró desde el último día de tratamiento hasta la recurrencia del derrame o pérdida en el seguimiento del paciente.

Cuadro 1. Características de los pacientes

| Paciente | Edad | Género | Diagnóstico |
|----------|------|-----------|--|
| 1 | 38 | Femenino | Carcinoma mamario |
| 2 | 74 | Masculino | Mucoepidermoide |
| 3 | 60 | Femenino | Carcinoma mamario |
| 4 | 54 | Masculino | Cáncer pulmonar de células pequeñas |
| 5 | 59 | Femenino | Carcinoma mamario |
| 6 | 43 | Femenino | Carcinoma mamario |
| 7 | 51 | Masculino | Mesotelioma maligno |
| 8 | 50 | Femenino | Cáncer pulmonar de células no pequeñas |
| 9 | 62 | Femenino | Carcinoma mamario |

Resultados

En el estudio se incluyeron nueve pacientes. Se registró la edad, género y datos histológicos (cuadro 1). Se obtuvo resolución inmediata del tamponade y mejoría cardiorrespiratoria inmediata en todos los pacientes. Sólo uno presentó morbilidad que no puso en peligro su vida y ninguno falleció a consecuencia del tratamiento (cuadro 2).

Ocho de los sujetos fallecieron por progresión de la enfermedad, sin evidencia de recurrencia del derrame pericárdico; uno de ellos, por la mejoría clínica obtenida al resolver el tamponade, recibió cuarta línea de tratamiento sistémico para cáncer mamario metastático, y se encuentra vivo cinco años después del procedimiento y sin evidencia de recurrencia del derrame pericárdico.

Discusión

La mayoría de los pacientes con tamponade cardiaco por derrame pericárdico maligno tiene una cantidad de líquido considerable dentro de la cavidad, lo que permite realizar la colocación del catéter de manera segura y sin necesidad de vigilar radiológicamente el procedimiento en tiempo real. Esto se demostró en el estudio, donde sólo se requirió monitoreo cardiaco para la colocación del catéter.

La ventana pericárdica es el tratamiento más aceptado para el derrame pericárdico maligno; sin embargo, este procedimiento requiere por lo menos de la intervención de dos médicos, un cirujano y un anestesiólogo, más el costo de quirófano. Los resultados en el tratamiento del derrame pericárdico maligno, con instilación intrapericárdica de mitomicina C y lidocaína, son comparables en respuesta

Cuadro 2. Resultados del estudio

| Paciente | Número de aplicaciones | Respuesta | Morbilidad | Seguimiento en semanas | Estado actual |
|----------|------------------------|-----------|------------|------------------------|---------------|
| 1 | 4 | Completa | Leucopenia | 5 | MSD |
| 2 | 3 | Completa | No | 8 | MSD |
| 3 | 2 | Completa | No | 20 | MSD |
| 4 | 4 | Completa | No | 12 | MSD |
| 5 | 1 | Completa | No | 10 | MSD |
| 6 | 4 | Completa | No | 9 | MSD |
| 7 | 3 | Completa | No | 7 | MSD |
| 8 | 2 | Completa | No | 24 meses | MSD |
| 9 | 4 | Completa | No | 50 meses | VSD |

MSD: muerto sin derrame
VSD: vivo sin derrame

completa y morbilidad a los informados con cirugía por Hankins y colaboradores.⁹ Hankins registró una respuesta completa en el total de sus pacientes, pero la mayoría recibió adyuvancia con radiaciones o quimioterapia.

Cuando los resultados analizan series con pericardiotomía sola, el costo se incrementa por la disminución de las respuestas completas.¹⁰ Cuando los procedimientos quirúrgicos se combinan con agentes esclerosantes aumenta el índice de respuesta, y también el costo de atención.¹¹

En la literatura se han analizado múltiples medicamentos para esclerosar la cavidad pericárdica;^{12,13} la mayoría de estos informes incluyen diferentes estudios histológicos y las respuestas obtenidas son variables. En este trabajo lo homogéneo de tales estudios pudiera influenciar en el resultado obtenido de 100% de respuestas completas en la serie analizada.

Deberá determinarse si la lidocaína potencializa el efecto de la mitomicina C como agente esclerosante; sin embargo, su utilización se justifica como parte del tratamiento del derrame pericárdico maligno por su efecto antiarrítmico y anestésico,¹⁴ lo cual se corroboró en que ninguno de los pacientes presentó trastornos del ritmo o dolor local durante el tratamiento.

La secuela de la mitomicina C y de la lidocaína sobre el derrame pericárdico maligno pudiera ser por un efecto citotóxico o esclerosante; ambos mecanismos se han propuesto para otros medicamentos utilizados en el tratamiento de los derrames malignos.^{15,16}

La mayoría de los pacientes con derrame pericárdico

maligno metastático y tamponade cardiaco secundario son terminales, en condiciones generales muy deterioradas; también, son candidatos no aptos para cirugía y, cuando se realiza, el costo es enorme y la estancia hospitalaria prolongada. El realizar un procedimiento cerrado debe ser el primer tratamiento a ofrecer, ya que los resultados son comparables a un menor costo.

La mayoría de los pacientes fallecieron en menos de seis meses, pero sin evidencia de recurrencia del derrame pericárdico maligno. Desde el punto de vista oncológico, el utilizar mitomicina C y lidocaína en el tratamiento del derrame pericárdico maligno tiene un carácter paliativo importante, sin poderse definir el impacto en la sobrevida. A uno de los pacientes, posterior a la resolución del derrame pericárdico, se le dio la oportunidad de recibir más tratamiento sistémico y aún se encuentra vivo.

Conclusión

1. En el estudio se registró el 100% de respuestas completas. Se sugiere realizar un procedimiento cerrado para colocar un catéter intrapericárdico e instilar mitomicina C y lidocaína intrapericárdicas; esto debe considerarse como primer tratamiento en pacientes con tamponade cardiaco por derrame pericárdico maligno metastático de carcinomas epiteliales, sobre todo en aquellos con una expectativa de vida corta.

2. La combinación de mitomicina C y lidocaína 2% se apoya en el 100% de respuestas completas, con morbilidad aceptable de 11% sin peligrar la vida del paciente y 0% de mortalidad relacionada al procedimiento terapéutico.

Bibliografía

1. Theologides A. Neoplastic cardiac tamponade. *Semin Oncol* 1978;5:181-92.
2. Prees Oliver W, Livingston Robert. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA* 1987 Feb 27;Vol. 257(8);1088-92.
3. Florentino Mario V, Otello Danielle, Morandi Paolo, Savina ML Aversa, Ghiotto Cristina, Paccagnella Adriano, Fornasiero Adriano. Intrapericardial instillation of platin in malignant pericardial effusion. *Cancer* 1988;62;1094-96.
4. Klatt Edgard C, Heitz Daniel R. Cardiac metastases. *Cancer* 1990;65:1456-59.
5. Thurber DL, Edwards JE, Achor RWP. Secondary malignant tumors of pericardium. *Circulation* 1962;26:228-41.
6. Li-Na Lee, Pan-Chyr Yang, Dun-Bing Chang, Chong-Jen Yu, Jeng-Chung Ko, Yuang-Shung Liaw, Ren-GuangWu, Kwen-Tay Luh. Ultrasound guided pericardial drainage and intrapericardial instillation of Mlytomycin C for malignant pericardial effusion. *Thorax* 1994;49:594-594.
7. Girarde LN, Ginsberg RJ, Burt ME. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1422-28.
8. Smith F, Luse M, Hudgins T. Conservative management of pericardial effusion. *Cancer* 1974;33:47-57.
9. Hankins JR, Satterfield JR, Aisner J, *et al.* Pericardial window for malignant pericardial effusion. *Ann Thorac Surg* 1980;30:465-71.
10. Reitknecht F, Regal AM, Antkowiak JG, Takita H. Management of cardiac tamponade in patients with malignancy. *Journal of Surgical Oncology* 1985;30:19-22.
11. Fraser RS, Vilorio JB, Wang NS. Cardiac tamponade as a presentation of extracardial malignancy. *Cancer* 1980;45:1697-1704.
12. Sheperd Frances A, Christopher Morgan, Evns William K, Ginsberg Jeffrey F, Watt David, Murphy Kevin. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol* 1987;60:1161-66.
13. Imamura T, Tamura K, Takenaga M, Nagamoto Y, Ishikawa T, Nakagawa S. Intrapericardial OK-432 instillation for the management of malignant pericardial effusion. *Cancer* 1991;68:259-63.
14. Catterall W, Kenneth M. Local anesthetic. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th edition. (Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA, editors). Mc Graw Hill; 1996. p. 339.
15. Kelly J, Holmes EC, Rosen G. Mitoxantrone for malignant pleural effusion due to metastatic sarcoma. *Surgical Oncology* 1993;2:299-301.
16. Kelly García J, Roman Berumen JF, Ibarra Pérez C. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusion due to malignant epithelial neoplasm. *Arch Med Res* 1997;28:583-585.

Incidencia de enfermedad endobronquial metastásica en un hospital oncológico

Incidence of endobronchial metastases in an oncology hospital

F. Martínez Flores, M.A. Fernández Corzo, E. García Bazán, D. Zamora Lemus, S. Colmenero Zubiato, J. Kelly García

Servicio de Oncología Torácica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Resumen

Antecedentes. Las metástasis endobronquiales de tumores primarios extrapulmonares son raras y los sitios primarios más frecuentes son: mama, riñón y colon. Los síntomas son indistinguibles de los causados por carcinoma broncogénico. La fibroscopia es una técnica esencial en el diagnóstico de las lesiones endoluminales, que incluye las metastásicas.

Objetivo. Conocer la incidencia de la lesión endobronquial metastásica en el hospital de los autores.

Material y métodos. Se realizó una revisión retrospectiva de cinco años de los informes de videobroncoscopia; se seleccionaron los realizados con sospecha de metástasis endobronquiales. Se registró información concerniente al primario, síntomas, datos radiológicos, sitio de lesión endobronquial, técnica para la obtención de muestra, diagnóstico e indicación quirúrgica.

Resultados. Entre mayo de 1999 y diciembre de 2004 se realizaron 1,735 videobroncoscopias; de ellas, 127 fueron para valorar cáncer extratorácico metastático a pulmón. En 41 pacientes se encontraron datos broncoscópicos que consistieron en tumor (21 casos); infiltración (16) y compresión extrínseca (4). El síntoma más frecuente fue tos, la alteración radiológica más observada fue masa. Los sitios del primario más comunes fueron mama, riñón y laringe, la mayoría de las lesiones se situaron en el árbol bronquial derecho. El índice de positividad para biopsia endobronquial fue de 37.5%; cepillado, 25% y lavado bronquial, 10%. Combinando las tres técnicas se obtuvo el diagnóstico en 34.1%, aumentando al 60% cuando se utilizaron otros métodos. A cinco pacientes se les realizó resección de la lesión.

Conclusión. Las metástasis endobronquiales son datos relacionados con enfermedad metastásica en estadio avanzado y la broncoscopia es útil para establecer el diagnóstico y ofrecer tratamiento en casos seleccionados.

Palabras clave: metástasis endobronquiales, tumores primarios extrapulmonares, fibroscopia.

Summary

Introduction. Endobronchial metastases from extrapulmonary primary tumors are rare and the most frequent locations of the primary tumor are breast, kidney and colon. The symptoms are indistinguishable from those caused by bronchogenic carcinoma. Fiberoptic bronchoscopy is an essential tool in the diagnosis of intraluminal lesions, including those of metastases.

Objective. To determine the incidence of endobronchial metastases in our hospital.

Material and methods. We reviewed 5 years of bronchoscopic procedures, only patients with endobronchial metastases suspected were included. Information was registered with respect to the primary tumor, symptoms, X ray studies, and location of endobronchial lesion, technique for obtaining samples, diagnosis and decision for surgical intervention.

Results. From May 1999 to December 2004, 1,735 bronchoscopic studies were practiced, of these 127 were done to determine lung metastases from extrathoracic tumors. In 41 patients bronchoscopic findings consisted of tumor in 21 cases, mucosal infiltration 16 cases and extrinsic compression 4 cases. The most frequent symptom was cough and the radiologic abnormality was presence of a mass. The most frequent location of the primary tumor was breast, kidney and larynx. The majority of lesions were in the right bronchial tree. Endobronchial biopsy was positive in 37.5%, cytology brushing 25% and bronchial washing in 10%. Combination of the three techniques was diagnostic in 34.1%, increasing to 60% when other methods were utilized. Five patients underwent resection of the lesion.

Conclusion. Endobronchial metastases are associated with advanced metastatic disease and bronchoscopy is useful in establishing the diagnosis and determining treatment in selected cases.

Key words: endobronchial metastases, extrapulmonary primary tumors, fiberoptic bronchoscopy.

Introducción

El pulmón es un sitio frecuente de enfermedad metastásica, múltiples neoplasias y de enfermedad metastásica intratorácica; ésta se manifiesta de diferentes maneras, incluyendo nódulo pulmonar solitario, nódulos pulmonares múltiples, tumor endobronquial, carcinomatosis linfangítica o derrame pleural.^{1,2} Su incidencia se estima entre 20% a 50%, debido a que los pulmones actúan como filtro capilar primario para el drenaje de la mayoría de los órganos.⁴ Es poco frecuente (2%) la incidencia de metástasis endobronquiales de tumores primarios extrapulmonares.^{4,7,8} Los sitios comunes del tumor primario son: mama, riñón y colon, entre otros.^{3,6-15}

Los síntomas son tos, disnea, hemoptisis, fiebre, estridor y neumonía,^{3,8-11,13,14} que son indistinguibles de los causados por carcinoma broncogénico centralmente localizado, lo que dificulta el diagnóstico diferencial.^{4,12}

Radiológicamente, las lesiones pueden no ser evidentes pero se observan algunas alteraciones como infiltrados, masas hiliares, nódulos pulmonares únicos o múltiples, linfadenopatía mediastinal, atelectasia distal a la obstrucción, consolidación, derrame pleural y neumonía.^{1,5-11,13,14}

La fibrobroncoscopia es una técnica simple, esencial en el diagnóstico de lesiones endoluminales, incluyendo metástasis. Su sensibilidad en lesiones centrales es alta en el 100% de los casos;⁴ sin embargo, el diagnóstico histológico por fibrobroncoscopia, en lesiones endobronquiales, es bajo y difiere de manera considerable entre los grupos que han informado sus resultados entre un 30% para citología positiva, 50% para biopsia transbronquial y 54% usando técnicas combinadas de cepillado, lavado y biopsia.² Los tumores endobronquiales se sitúan de manera frecuente en las vías aéreas proximales grandes y ocurren en el lado derecho del árbol bronquial.¹²

Objetivo

Conocer la incidencia de lesión endobronquial metastásica en el medio hospitalario.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo. Se evaluaron los informes de cinco años (1999 a 2004) y seleccionaron las broncoscopias realizadas a pacientes con sospecha clínica o radiológica de metástasis pulmonar. Se efectuaron técnicas individuales y combinadas de lavado, cepillado protegido y biopsia endobronquial. Se registró información concerniente al sitio e histología del tumor primario, síntomas, datos radiológicos, naturaleza y sitio de lesión endobronquial, técnica para el diagnóstico histológico e indicación quirúrgica.

Se definió metástasis endobronquial en cualquiera de las siguientes tres situaciones:

1. Tumor broncoscópicamente visible susceptible de realizarle una biopsia.⁶
2. Cualquier metástasis no pulmonar que involucrara vías aéreas centrales.⁹
3. Tumor metastático no pulmonar broncoscópicamente visible en el bronquio subsegmentario o en los bronquios centrales más proximales y lesiones histológicamente idénticas al tumor primario previamente documentado.⁷

Resultados

Entre mayo de 1999 y diciembre de 2004 se realizaron 1,735 videobroncoscopias en el servicio de Oncología Torácica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. De éstas, 127 se efectuaron para evaluar cáncer extratorácico metastático a pulmón, incluyendo dos pacientes como parte del protocolo de estudio de metástasis extrapulmonares de primario no conocido.

En 41 pacientes, 22 varones y 19 mujeres, hubo los siguientes datos broncoscópicos: tumor en 21, infiltración en 16 y compresión extrínseca en cuatro; en 11 se encontraron lesiones combinadas, la mayoría con estenosis concéntrica de la luz bronquial.

El cuadro 1 describe el motivo de referencia de los pacientes. Los síntomas pulmonares promovieron la referencia en 30 de 41 casos (73%). Tos, hemoptisis y disnea fueron los síntomas más frecuentes. En los seis pacientes asintomáticos el motivo de referencia fue una radiografía de tórax anormal que mostró nódulos pulmonares, lesión hilar o atelectasia que ameritó una evaluación diagnóstica adicional.

El cuadro 1 muestra también las alteraciones observadas en la radiografía de tórax. Masa, nódulos múltiples y atelectasias fueron los patrones más observados.

El cáncer primario frecuente fue mama en nueve casos, riñón siete y laringe cuatro casos (cuadro 2); 23 lesiones se

Cuadro 1. Motivo de referencia al servicio de Oncología Torácica de pacientes con cáncer extrapulmonar, síntomas pulmonares y alteraciones radiográficas

| Motivo de referencia Síntomas pulmonares | Núm. | % |
|---|-------|-----|
| Tos | 19/41 | 46 |
| Hemoptisis | 11/41 | 26 |
| Disnea | 10/41 | 24 |
| Dolor torácico | 8/41 | 19 |
| Disfonía | 1/41 | 2.4 |
| Compresión del plexo braquial | 1/41 | 2.4 |
| Asintomáticos | 6/41 | 14 |
| Datos radiográficos | Núm. | % |
| Masa | 17/41 | 41 |
| Nódulos múltiples | 11/41 | 26 |
| Atelectasia | 7/41 | 17 |
| Nódulo solitario | 6/41 | 14 |
| Infiltrado | 5/41 | 12 |
| Adenopatías | 4/41 | 9.7 |
| Derrame pleural | 2/41 | 4.8 |

Cuadro 2. Sitios de cáncer primario extrapulmonar en los pacientes con enfermedad metastásica endobronquial

| Sitio | Núm. | % |
|--------------------------|------|------|
| Mama | 9 | 21.9 |
| Riñón | 7 | 17 |
| Laringe | 4 | 9.7 |
| Tiroides | 4 | 9.7 |
| Colon/recto | 2 | 4.8 |
| Esófago | 2 | 4.8 |
| Testículo | 2 | 4.8 |
| Lengua | 2 | 4.8 |
| Ovario | 1 | 2.4 |
| Conjuntiva | 1 | 2.4 |
| Vejiga | 1 | 2.4 |
| Linfoma de macizo facial | 1 | 2.4 |
| Osteosarcoma de hueso | 1 | 2.4 |
| Trígono retromolar | 1 | 2.4 |
| Melanoma antromaxilar | 1 | 2.4 |
| Próstata | 1 | 2.4 |
| Primario no conocido | 1 | 2.4 |
| Total | 41 | |

Cuadro 3. Localización de las lesiones metastásicas endobronquiales

| Localización | Núm. | % |
|----------------------------------|------|------|
| Tráquea | 1 | 2.4 |
| Carina principal | 3 | 7.3 |
| Árbol bronquial derecho | | |
| BPD | 7 | 17 |
| LSD | 6 | 14.6 |
| Intermediario | 1 | 2.4 |
| Lóbulo medio | 5 | 12.1 |
| Tronco de basales (LID) | 4 | 9.7 |
| Árbol bronquial izquierdo | | |
| BPI | 3 | 7.3 |
| División superior | 6 | 14.6 |
| División lingular | 1 | 2.4 |
| Tronco de basales (LII) | 4 | 9.7 |
| Total | 41 | |

BPD: bronquio principal derecho, LSD: lóbulo superior derecho, BPI: bronquio principal izquierdo, LID: lóbulo inferior derecho, LII: lóbulo inferior izquierdo

localizaron en el árbol bronquial derecho (56%), 14 en el lado izquierdo (34%), tres en carina principal y uno en tráquea (cuadro 3).

Las muestras obtenidas se describen en el cuadro 4. Se realizó biopsia endobronquial en 78% de los pacientes, cepillado y lavado en 48% cada uno. En general, el índice de positividad fue de 37.5% para la biopsia endobronquial, 25% cepillado y 5% para el lavado bronquial. Cuando se calculó su positividad por lesión específica, se observó que para tumor fue biopsia (35%), cepillado (30%) y lavado (10%). Para

Cuadro 4. Muestras obtenidas durante broncoscopia y su índice de positividad en general y por tipo de lesión específica

| Muestras | Núm. de pacientes | Positivos | % |
|---|-------------------|-----------|------|
| En general | | | |
| Lavado bronquial | 20/41 | 1 | 5 |
| Cepillado bronquial | 20/41 | 5 | 25 |
| Biopsia endobronquial | 32/41 | 12 | 37.5 |
| Por tipo de lesión endobronquial | | | |
| Tumor | | | |
| Lavado bronquial | 10/20 | 1 | 10 |
| Cepillado bronquial | 10/20 | 3 | 30 |
| Biopsia endobronquial | 17/20 | 6 | 35 |
| Infiltración | | | |
| Lavado bronquial | 8/16 | 0 | 0 |
| Cepillado bronquial | 10/16 | 2 | 20 |
| Biopsia endobronquial | 14/16 | 6 | 42.8 |
| Compresión extrínseca | | | |
| Biopsia endobronquial | 3/4 | 0 | 0 |
| Lavado bronquial | 1/4 | 0 | 0 |

En un paciente con tumor no se tomaron muestras por desaturación

infiltración se registró biopsia (42.8%), cepillado (20%) y lavado (0%). Combinando las tres técnicas se logró llegar al diagnóstico en 34.1% de los pacientes y aumentó al 60% cuando se utilizaron otros métodos diagnósticos como BAAF pulmonar guiada o toracoscopia. En 20 pacientes (48%) no se logró establecer el diagnóstico histológico de la lesión endobronquial.

Cinco pacientes (12.1%) se sometieron a resección quirúrgica de la lesión, dos para lobectomías superior derecha (colon y riñón), dos para lobectomías superior izquierda (laringe y tiroides) y uno para neumonectomía izquierda (ovario). Un paciente rechazó someterse a tratamiento quirúrgico.

En el cuadro 5 se enlista el tipo de cáncer relacionado con masa endobronquial, infiltración y compresión extrínseca. El cáncer primario con mayor índice de *met*s endobronquial fue el de riñón (cinco), seguido de laringe (dos), tiroides (dos)

Cuadro 5. Sitio de cáncer extrapulmonar primario y las anomalías endobronquiales que causan

| Tumor | Infiltración | Compresión extrínseca |
|----------------|--------------------------|-----------------------|
| Riñón - 5 | Mama - 7 | Riñón - 2 |
| Laringe - 2 | Esófago - 2 | Mama - 1 |
| Tiroides - 3 | Laringe - 2 | Próstata - 1 |
| Testículo - 2 | Lengua - 1 | |
| Colon - 2 | Tiroides - 1 | |
| Conjuntiva - 1 | Trígono retromolar - 1 | |
| Ovario - 1 | Linfoma - 1 | |
| Hueso - 1 | Primario no conocido - 1 | |
| Vejiga - 1 | | |
| Mama - 1 | | |
| Melanoma - 1 | | |
| Lengua - 1 | | |

Cuadro 6. Pacientes en los que se llegó al diagnóstico con lavado, cepillado, biopsia combinados y en los que se recurrió a otros métodos

| L, C, B | Estudio inconcluso | Otros métodos |
|------------------|--------------------|--|
| 1. C.B. | 5 | 2. BAFF X fluoros (-) Toracotomía (+) |
| 4. B (LOBEC SI) | 9 | |
| 7. C.B. | 11 | 3. BAFF X fluoros (+), LOBEC SD |
| 8. B | 12 | 6. BAAF ganglio supraclavicular (+) |
| 13. B (LOBEC SD) | 14 | 10. BAAF X fluoros (-) biopsia nódulo subcutáneo esternón (+) |
| 18. B | 16 | 15. BAAF X fluoros (-) LOBEC SI |
| 22. C | 17 | 19. BAAF X fluoros (+) neumonectomía IZQ |
| 23 C.B. | 21 | 20. BAAF X fluoros (+) biopsia de piel (+) |
| 25. C | 26 | 24. Toracoscopía (+) |
| 34. B | 28 | 27. BAAF X fluoros (+) |
| 36. B | 29 | 31. Lesión subcutánea esternón (+) |
| 39. B | 30 | 35. BAAF X fluoros (-) no aceptó cirugía |
| 40. B | | |
| | 32 | |
| 41. B | 33 | |
| | 37 | |
| | 38 | |
| 14 (34.1%) | 16 (39%) | 11 (26.8%) = 41 |

L: lavado, C: cepillado, B: biopsia, BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina, LOBEC SI: lobectomía superior izquierda, LOBEC SD: lobectomía superior derecha.

y testículo (dos). En los pacientes con infiltración, el cáncer primario más común fue el de mama (siete), esófago (dos) y laringe (dos). En la compresión extrínseca el más usual fue el de riñón (dos).

Al momento del diagnóstico de metástasis endobronquial 19 de 41 pacientes (46%) tuvieron actividad metastásica extrabronquial. Los sitios incluyeron parénquima pulmonar, mediastino, hueso, cerebro, hígado, pleura, médula ósea, subglotis, ganglio linfático supraclavicular, piel, nódulo subcutáneo y labio inferior.

Discusión

La frecuencia de metástasis endobronquiales es de 2% aproximadamente.^{4,7,8} La lesión endobronquial puede desarrollarse

por invasión de tejido circundante (parénquima pulmonar y esófago) o por crecimiento directo dentro de la pared bronquial.¹² En la mayoría de las series los tumores primarios más comunes fueron mama, colon y riñón;^{3,6-15} en esta serie, el sitio normal de origen de cáncer extrapulmonar fue mama, riñón y laringe. La incidencia de afectación endobronquial metastático equivale al 32% de los pacientes con *met*s pulmonares y a quienes se les solicitó un estudio endoscópico de la vía aérea; esto justifica el resultado tan alto comparado con lo publicado en la literatura internacional.

Las *met*s endobronquiales pueden presentar síntomas idénticos a los registrados en cáncer broncogénico; por ello, es difícil definir el diagnóstico diferencial con base en los síntomas más frecuentes: tos, hemoptisis, disnea y dolor torácico,^{7,15} esto se correlaciona con los datos de gabinete. Heitmiller y colaboradores⁵ informaron que 52% de los pacientes fueron asintomáticos. Kiryu y colaboradores⁶ registraron 62.5% de pacientes asintomáticos, cifra que se atribuye a un diagnóstico y tratamiento temprano, antes de desarrollar síntomas.

En esta serie sólo 6 de 41 pacientes (14.6%) fueron asintomáticos, pero se les encontró radiografía de tórax anormal durante el seguimiento; esto probablemente se deba a que la mayoría se encontraba en una fase avanzada de la enfermedad, con actividad metastásica extrapulmonar (46%), incluso algunos fuera de tratamiento oncológico. Los datos radiográficos son variables. Los pacientes pueden presentar atelectasia, nódulos pulmonares múltiples, masas hiliares o linfadenopatía mediastinal,⁷ que se correlacionan con la serie analizada.

Heitmiller y colaboradores confirmaron histológicamente en 22 de 23 pacientes y 100% al combinarlo con cepillado bronquial. Argyros y colaboradores registraron 20 de 44 pacientes donde la anormalidad no fue confirmada histológicamente como maligna porque en 10, de 20 casos, no se realizó biopsia.

En nuestra serie, las muestras de biopsia broncoscópica revelaron tumor metastático en 12 de 32 pacientes (37.5%); mientras, el cepillado bronquial reveló el diagnóstico en cinco de 20 pacientes (25%). En nueve, la biopsia no se realizó por riesgo de hemorragia, falta de equipo necesario o intolerancia al procedimiento.

Otras intervenciones invasivas adicionales confirmaron el diagnóstico en 11 de 41 pacientes, como BAAF pulmonar guiada por fluoroscopia (cuatro), toracoscopia diagnóstica (uno), toracotomía diagnóstica (uno), biopsia de nódulo subcutáneo (dos), BAAF de ganglio supraclavicular, biopsia de piel y lobectomía pulmonar (uno, respectivamente).

En contraste a lo publicado por Heitmiller y colaboradores, donde las lesiones endobronquiales metastásicas se distribuyeron difusamente y al azar en el árbol bronquial, en la serie analizada la mayoría de las lesiones se situó en el árbol bronquial derecho.

Conclusión

Las metástasis endobronquiales se presentan en un tercio de los pacientes con enfermedad pulmonar metastásica avanzada y la broncoscopia es un estudio útil para corroborar el diagnóstico y modificar la conducta terapéutica en casos seleccionados.

Bibliografía

1. Avdalovic M, Chan A. Thoracic manifestations of common nonpulmonary malignancies of women. *Clin Chest Med* 2004;25.
2. Diaz G, Dominguez S, Perez E. Yield of bronchoscopy in the diagnosis of neoplasm metastatic to lung. *Resp Med* 2003;97.
3. Doherty A, Campbell A, Cowan M, Froudarakis M, Bouros D, Siafakas. Endoluminal metastases of the tracheobronchial tree. *Chest* 2001;119:679-81.
4. Gerst P, Levy J, Swaminathan K. Metastatic leiomyosarcoma of the uterus: Unusual presentation of a case with late endobronchial and small bowel metastases. *Gynecol Oncol* 1993;49:271-75.
5. Heitmiller R, Marasco W, Hruban R. Endobronchial metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:537-42.
6. Kiryu T, Hoshi H, Matsui E. Endotracheal/Endobronchial metastases. *Chest* 2001;119:768-75.
7. Lee Y, Wong C, Jeffery G. Endobronchial metastasis from rectal adenocarcinoma. *Respir Med* 1997;91:245-48.
8. Litle V, Christie N, Fernando H. *Ann Thorac Surg* 2003;76:370-5.
9. Mogulkoc N, Goker E, Alasever A. Endobronchial metastasis from osteosarcoma of bone. *Chest* 1999;116:1811-14.
10. Nomori H, Horio H, Mimura T. Massive hemoptysis from an endobronchial metastasis of thyroid papillary carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:205-7.
11. Quantrill S, Burt P, Barber P. Treatment of endobronchial metastases with intraluminal radiotherapy. *Respir Med* 2000;94:369-72.
12. Sandur S, Vasgupia A, Shapiro J. Thoracic involvement with pheocromocitoma. *Chest* 1999;115:511-21.
13. Elías Z, Randall O, Alain B. An inusual presentation of metastatic colon cancer to the lung. *Chest* 1998;113:244-46.
14. Argyros J, Torrington L. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of carcinoma metastatic to the lung. *Chest* 1994;105:454-57.

Tratamiento de linfomas indolentes con el esquema 3 CNOP-4 COPB, informe preliminar

Treatment of indolent lymphomas with 3 CNOP-4 COPB, preliminary report

E. Murillo,* M.J. Nambo,* A. Avilés,** A. Talavera,* M. González,* N. Neri,* S. Cleto,* C. Castañeda,* J. Huerta*

*Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea **Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Resumen

Introducción. Los linfomas indolentes se caracterizan por recurrencias frecuentes y resistencia progresiva al tratamiento. Las antraciclinas han mejorado las respuestas y la supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, su uso en pacientes mayores de 50 años es controversial debido a la toxicidad. Se analizó un esquema de quimioterapia con antraciclinas abreviado.

Material y métodos. Se incluyeron 85 pacientes con linfomas indolentes sin tratamiento previo. El régimen de quimioterapia consistió en tres ciclos de CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina, prednisona) cada 21 días, seguido de cuatro ciclos de COPB (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina) cada 14 días.

Resultados. Se valoraron 75 pacientes, la edad media fue de 56 años (rango 28-84); 61 casos (81.3%) registraron enfermedad voluminosa, 57 (76%) en etapas III y IV. De acuerdo al índice pronóstico internacional (IPI), 26 pacientes tuvieron riesgo intermedio alto y alto (34.7%). Se administraron un total de 488 ciclos de quimioterapia, 82 ciclos (16.8%) se acompañaron de toxicidad hematológica, de éstos sólo 23 (4.7%) fueron grado III y IV. La respuesta global fue de 84% (63 pacientes), de este porcentaje 44% tuvo respuesta completa (RC), 8% registró RC no confirmada y 32% tuvo respuesta parcial (RP). Al añadir radioterapia, 12 pacientes con RP alcanzaron RC para un total de 45 (60%). Hubo falla al tratamiento en 11 casos (14.7%). La mediana de seguimiento fue de 24 meses, 10 recayeron (13.3%) y 13 (17.3%) fallecieron.

Conclusión. Este esquema ofrece una alternativa eficaz para el tratamiento de linfomas indolentes, es bien tolerado en pacientes de edad avanzada y ofrece un perfil de seguridad óptimo. Es necesario mayor tiempo de seguimiento para establecer la importancia del esquema en supervivencia libre de enfermedad y total.

Palabras clave: linfomas indolentes, respuestas, quimioterapia, edad avanzada.

Summary

Introduction. Frequently recurrences and progressive resistance to chemotherapy characterize indolent lymphomas. The use of anthracyclines has been improved the response rate and the disease free survival, however, its use in elderly patients is controversial because the related toxicities. We analyze the use of a chemotherapy regimen with a short course of anthracycline.

Material and methods. We included patients with untreated indolent lymphomas. The chemotherapy regimens were 3 cycles of CNOP (cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine, and prednisone) every 21 days, followed by 4 cycles of COPB (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin) every 14 days.

Results. In intent to treat 75 patients were valuable, the median age was 56 (range 28-84). 61 patients (81.3%) had bulky disease, 57 patients (76%) had advanced disease (stage III and IV). According to the IPI 26 patients had high intermediate and high risks (34.7%). A total of 488 cycles were administrated; 82 (16.8%) had hematologic toxicity; only 23 (4.7%) of this had grade 3 and 4. The overall response rate was 84% (63 patients): 33 patients (44%) complete response, unconfirmed complete response 6 patients (8%), and partial response 24 patients (32%). Adding radiotherapy 12 more patients were converted to complete response for a total of 45 patients (60%). Failure to treatment happened in 11 patients (14.7%). With a median of follow up of 24 months 10 patients (13.3%) relapsed and 13 patients (17.3%) died.

Conclusion. This chemotherapy regimen provides an effective alternative for the treatment of indolent lymphomas. This regimen is well tolerated for elderly patients and has a good safety profile. It is necessary a long time of follow up to establish the importance of the regimen in free disease survival and in overall survival.

Key words: indolent lymphomas, responses, chemotherapy, elderly patients.

Introducción

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los linfomas indolentes actualmente son considerados en su mayoría incurables, siguen un comportamiento caracterizado por múltiples recurrencias, con un periodo libre de enfermedad cada vez menor entre éstas. En el medio hospitalario, la mayoría de los pacientes se presenta en etapas clínicas avanzadas o con enfermedad voluminosa. La mayor incidencia aparece en mayores de 50 años y se incrementa en cada década de vida.¹⁻³

A diferencia de lo que sucede con los linfomas agresivos, en los indolentes el uso de poliquimioterapia incluyendo antraciclinas sólo ha mostrado mejorar el índice de respuestas, disminuir el tiempo en que se alcanza dicha respuesta y aumentar el periodo libre de enfermedad, pero no la supervivencia general. Sin embargo, su uso se limita a la toxicidad cardíaca asociada, tomando en cuenta el grupo de edad en el que predomina este tipo de linfomas.⁴⁻⁷

Si bien con el surgimiento de nuevos tratamientos, como los análogos de purina y anticuerpos monoclonales, se ha logrado optimizar el índice de respuestas clínicas y moleculares y prolongar el periodo libre de enfermedad, aún no se ha alcanzado la supervivencia general comparada con los esquemas habituales de tratamiento como la quimioterapia estándar.⁸⁻¹³

Se diseñó un esquema de quimioterapia que incluye antraciclina de forma inicial en sólo tres ciclos, tratando de obtener respuestas similares a los programas tradicionales con menor toxicidad.

Material y métodos

Pacientes. Se incluyeron mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de linfoma indolente primario según la clasificación de la OMS, sin tratamiento previo, con ECOG ≤ 2 , fracción de eyección de ventrículo izquierdo, determinada por estudio de medicina nuclear o ecocardiograma normal para la edad, y somatometría con valoración cardiológica previa al inicio del esquema. A todos los pacientes se les realizó estudios de estadificación que incluyeron radiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, aspirado y biopsia de médula ósea. Se elaboraron pruebas iniciales de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, química sanguínea y funcionamiento hepático. Los pacientes fueron etapificados según la clasificación de Ann Arbor, y estratificados según el índice pronóstico internacional (IPI).

No se incluyeron pacientes con contraindicación cardiológica para el uso de antraciclinas o portadores de infección por VIH. Se consideró enfermedad voluminosa la presencia de masa tumoral mayor a siete centímetros en su diámetro mayor.

Esquema de tratamiento y evaluación de respuesta. El régimen consistió en tres ciclos iniciales de CNOP (ciclofosfamida 600 mg/m² día 1, mitoxantrona 10 mg/m²

día 1, vincristina 1.4 mg/m² día 1 y prednisona 50 mg/m² días 1-5) cada 21 días, seguidos de cuatro ciclos de COPB (ciclofosfamida 800 mg/m² día 1, vincristina 1.4 mg/m² día 1, prednisona 50 mg/m² día 1-5 y bleomicina 10 U/m² día 1) cada 14 días. Se valoró la toxicidad según los criterios establecidos por la OMS. Se consideraron los parámetros de valoración de respuesta al tratamiento (respuesta completa, parcial y enfermedad progresiva) según *Southwest Oncology Group*. Se consideró fracaso al tratamiento la presencia de enfermedad progresiva, abandono o cambio de esquema por toxicidad relacionada al tratamiento.

Resultados

De octubre de 1999 a noviembre de 2003 se incluyeron 85 pacientes, de los cuales sólo se contó con 75. Las causas por las que 10 de ellos no fueron valorados: nueve abandonaron el estudio y uno murió antes de iniciar el tratamiento. Fueron 37 mujeres y 38 varones, con edad media de 56 años (rango 28-84). Las histologías fueron linfoma folicular grado 1 y 2 en 45 pacientes (60%); linfoma de linfocitos pequeños, 6 (8%); MALT, 6 (8%); linfoma de la zona marginal nodal, 4 (5.3%); linfoma linfoplasmocítico, 1 (1.3%); linfoma indolente no especificado, 12 (16%) y linfoma del manto en un paciente (1.3%).

Se encontró enfermedad voluminosa en 61 casos (81.3%). De acuerdo a las etapas clínicas, un paciente tuvo etapa I (1.3%); 17, etapa II (22.6%); 18, III (24%) y 39 (52%) tuvo etapa IV. De acuerdo al IPI, 28 (37.3%) fueron de riesgo bajo, 21 (28%) bajo intermedio, 14 (18.7%) alto intermedio y 12 (16%) riesgo alto (cuadro 1).

Se administraron un total de 488 ciclos de quimioterapia registrando en 82 ciclos (16.8%) toxicidad hematológica; de éstos, 30 ciclos (36.5%) grado 1, 29 (35.3%) grado 2, 18 (21.9%) grado 3, y cinco ciclos (6%) grado 4. Se requirió el uso de filgrastim en 20 pacientes (43 ciclos). Hubo toxicidad gastrointestinal en 58 casos (77.3%), 29 grado 1, 26 grado 2 y tres pacientes grado 3. Hubo toxicidad neurológica en 61 casos (81.3%), de ellos, 47 grado 1, 13 grado 2 y 1 caso de grado 3). Durante el seguimiento ningún paciente presentó toxicidad cardíaca aguda o crónica.

Se requirió hospitalización en 14 pacientes (18.6%), cinco por progresión tumoral y tres por infección no mortal, mortal y no relacionadas al tratamiento o al tumor, en forma respectiva.

Se obtuvo algún tipo de respuesta (RG) en 63 pacientes (84%), respuesta completa (RC) sólo con quimioterapia en 33 casos (44%), respuesta completa no confirmada (RCNC) en seis (8%) y respuesta parcial (RP) en 24 (32%). Al complementar manejo con radioterapia, en 12 sujetos con respuesta parcial se logró obtener respuesta completa para un total de 45 (60%). Una falla al tratamiento se documentó en 11 casos (14.7%), en ocho (72.7%) por progresión de la enfermedad y tres por toxicidad asociada al régimen (36.3%).

Cuadro 1. Características de los pacientes

| Variable | Número | % |
|--------------------------------------|--------|------|
| Género | | |
| Varones | 38 | 50.7 |
| Mujeres | 37 | 49.3 |
| Histología | | |
| Linfoma folicular grado 1 y 2 | 45 | 60 |
| Linfoma/leucemia linfocitos pequeños | 6 | 8 |
| Linfoma del manto | 1 | 1.3 |
| Linfoma tipo Malt | 6 | 8 |
| Linfoma de la zona marginal nodal | 4 | 5.3 |
| Linfoma linfoplasmocítico | 1 | 1.3 |
| Linfoma indolente no especificado | 12 | 16 |
| Etapas clínicas | | |
| IA | 1 | 1.3 |
| IIA | 10 | 13.3 |
| IIB | 7 | 9.3 |
| IIIA | 8 | 10.7 |
| IIIB | 10 | 13.3 |
| IVA | 9 | 12 |
| IVB | 30 | 40 |
| Enfermedad voluminosa | | |
| Sí | 61 | 81.3 |
| No | 14 | 18.7 |
| Riesgo de acuerdo al IPI | | |
| Bajo | 28 | 37.3 |
| Bajo intermedio | 21 | 28 |
| Alto intermedio | 14 | 18.7 |
| Alto | 12 | 16 |

Con una mediana de seguimiento de 24 meses (rango 3-62 meses) 10 pacientes presentaron recaída (13.3%). Fallecieron 13 (17.3%), ocho (61.5%) por progresión tumoral, tres por toxicidad asociada al tratamiento (23%), un paciente (7.6%) por causas no asociadas a tumor o tratamiento y otro (7.6%) por causas desconocidas.

Comentario

Los linfomas indolentes son en su mayoría sensibles al efecto de los alquilantes solos o en combinación con otros fármacos; los resultados obtenidos con programas de quimioterapia con alquilantes (monodroga) indican entre 30-60% de respuesta

completa para pacientes sin tratamiento previo; esta diferencia se debe sobre todo a los diversos métodos de restadificación empleados en los estudios. Sin embargo, no significa una duración sostenida de dicha respuesta, ya que para la mayoría de estos estudios la duración media de la respuesta fue de 2.5 años.

Por lo anterior, nuevos esquemas de poliquimioterapia han surgido con objeto de mejorar la supervivencia libre de enfermedad; el uso de esquemas tipo CHOP estándares (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ofrece índices de remisión que varían entre 35-70% y en algunos estudios una ventaja en el periodo libre de enfermedad, sobre todo en los linfomas foliculares grado 2, y esquemas más intensivos que no han mostrado ser superiores.²⁻⁷

En nuestro estudio, con un curso corto de antraciclina se obtuvo RG de 84%, con RC de 52%, que incluyó pacientes con RCNC evaluados, 60% cuando se utilizó radioterapia en pacientes con RP, estos índices son similares a los esquemas estándares de antraciclinas pero en menor dosis.

Ha sido controversial el papel de la radioterapia en linfomas indolentes en etapas avanzadas; algunos estudios han mostrado el papel que juega la radioterapia de consolidación en linfomas foliculares. En un estudio aleatorizado fase III se encontró en 118 pacientes, con COP *versus* COP-radioterapia a campo involucrado, una supervivencia libre de enfermedad a siete años de 66% con radioterapia *versus* 33% con quimioterapia sola; de igual manera, la supervivencia general a siete años fue superior para quienes recibieron radioterapia adyuvante ($p = 0.06$). En nuestro estudio se observó que la mitad de los sujetos con respuesta parcial lograron obtener respuesta completa con radioterapia adyuvante.¹⁴

Estudios con fludarabina en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo RG informan de un 65% *versus* 37% de RC, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 13.6 meses. En otro estudio aleatorizado en el que se comparó fludarabina *versus* COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), en pacientes con linfoma folicular en etapas avanzadas, se encontraron índices de RG de 68% (38% de RC) y 50% (15% de RC) para los brazos de fludarabina y COP, respectivamente ($p = 0.01$). La mediana de tiempo para progresión en el grupo de fludarabina fue de 21 meses *versus* 15 meses en el grupo de COP; sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia general para ambos grupos. En este estudio con el uso de quimioterapia estándar se obtuvo respuesta general de 84%, con RC de 44% más 8% de RCNC, lo cual es similar a lo registrado con fludarabina y mejor a COP solo.⁸⁻⁹

Dos estudios fase II han explorado el papel de rituximab solo en el tratamiento de linfomas indolentes, sin un procedimiento previo. En el primero se analizaron 41 pacientes, la mayoría en etapas avanzadas. Se obtuvo RG a las seis semanas y seis meses 54% y 64%, con 5% y 15% de RC, respectivamente. En el segundo se estudiaron 50 pacientes en etapa clínica II a IV con baja masa tumoral. La RG a los 50

días fue de 73%. Resultados superiores se obtuvieron con el esquema estudiado.

La combinación de rituximab con quimioterapia ha dado resultados alentadores; con la combinación de CHOP-rituximab en pacientes con linfomas indolentes sin tratamiento previo también se registran resultados de hasta 100% de RG con 63% de RC; en algunos casos se obtuvieron respuestas moleculares.¹⁰⁻¹³

A pesar de estos valiosos resultados aún está por definirse el impacto de los esquemas en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general a largo plazo.

El esquema utilizado en este estudio brinda un adecuado índice de respuesta, con adecuada tolerancia y toxicidad mínima, a pesar de que la mayoría de los sujetos eran portadores de linfoma folicular, la presencia de otras histologías puede ser un factor a considerar en los resultados.

El seguimiento de los pacientes es aún corto; por ello, habrá que esperar para ver sus consecuencias en las supervivencias libre de enfermedad y general a largo plazo.

Conclusión

Este régimen de quimioterapia ofrece resultados similares a los esquemas previamente analizados, aun en pacientes en etapas clínicas avanzadas y enfermedad voluminosa, con la ventaja del uso acortado de antraciclina, tiene un perfil de seguridad adecuado, es bien tolerado incluso en pacientes mayores de 60 años.

La radioterapia tiene un papel importante en el manejo de enfermedad residual y puede lograr convertir las RP en RC.

Debe establecerse un seguimiento prolongado para la evaluación de las supervivencias general y libre de enfermedad.

Bibliografía

1. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, *et al.* Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:140-147.
2. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, *et al.* Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986;4:1470-1480.
3. Johnson P, Rohatiner A, Whelan J, *et al.* Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20 year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:140-147.
4. Anderson T, Ra B, Fisher RI, *et al.* Combination chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: results of long term follow-up. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1057-1066.
5. Longo DL, Young RC, Hubbard SM, *et al.* Prolonged initial remission in patients with nodular mixed lymphoma. *Ann Intern Med* 1984;100:651-656.
6. Morrison V, Peterson B. Combination chemotherapy in the treatment of follicular low-grade lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1993;10:29-33
7. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G. Prolonged single-agent *versus* combination chemotherapy in indolent follicular lymphoma: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
8. Solal Celigny P, Brice P, Brousse N, *et al.* Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996;14:514-519.
9. Hagenbeek A, Eghbali, Monfardini S. Fludarabine compared with CVP chemotherapy in newly diagnosed patients with stages III and IV low grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of a prospective randomized phase III Intergroup study of 381 patients. *Blood* 2001;98:843a.
10. Hainsworth JD, Burris HA, Morrissey LH, *et al.* Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2000;95:3052-3056.
11. Colombat P, Salles G, Brousse N, *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97: 101-106.
12. Czuczman M, Grillo López A, White C, *et al.* Treatment of patients with low-grade B-cell Lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-276.
13. Maloney D, Press O, Brazier R, *et al.* A phase II trial of CHOP followed by rituximab chimeric monoclonal antiCD20 antibody for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphoma: SWOG 9800. *Blood* 2001;98:843a.
14. Aviles A, Díaz Maqueo J, Sánchez E, *et al.* Long term results in patients with low grade nodular non-Hodgkin's lymphoma. A randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy alone. *Acta Oncol* 1991;30:329-333.

Informe clínico de 90 casos de tumores germinales de ovario

Clinical report of 90 cases with ovarian germ cell tumors

P.M. Escudero de los Ríos,* J. Bañuelos Flores,* F. Quijano Castro,* S. Labastida Alméndaro,*,** D. López Hernández,* M. Álvarez Blanco,* G. González Lira***

*Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. **Departamento de Ginecología-Oncológica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. ***Departamento de Bioestadística, Hospital de Ginecoobstetricia, Núm. 4, IMSS.

Resumen

Introducción. Los tumores germinales del ovario corresponden al 20% de las neoplasias, pero sólo 3% son malignos.

Objetivos. Informar sobre la experiencia en los resultados del tratamiento de pacientes con tumores germinales de ovario.

Material y métodos. De enero de 1985 a diciembre de 1999 fueron tratadas 90 pacientes en dos hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (hospital de Oncología, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y de Ginecología Núm. 4). El objetivo del estudio fue conocer la supervivencia total de las pacientes con cirugía conservadora. Se dividió a la población en dos grupos: I, enfermos con disgerminoma y II, no disgerminoma. Se evaluó la supervivencia con relación a factores pronósticos como estadio, tamaño tumoral y tratamiento conservador.

Resultados. Correspondió al grupo I el 59% de la población estudiada y al II 41%, la edad media fue de 23 años. Se le realizó cirugía conservadora a 53%, 49% del grupo I y 59% del grupo II. El estadio y subtipo histológico fueron los factores pronósticos más importantes de recurrencia. La cirugía conservadora no fue estadísticamente significativa como factor de recurrencia, la supervivencia total a cinco años fue de 93%, la diferencia de la supervivencia total fue significativa con relación a estadios ($p = 0.01$), pero no a subgrupos histológicos ($p = 0.17$).

Conclusión. La cirugía conservadora no afectó la supervivencia del grupo I, pero sí influyó en la supervivencia del grupo II con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009$).

Palabras clave: tumores de células germinales, cirugía conservadora, disgerminoma.

Summary

Introduction. Ovarian germ cells tumors comprise 20% of all ovarian neoplasm and just 3% are in association with malignancy.

Objective. To inform the experience in the treatment of patients with ovarian germ cells tumors of two hospitals sponsored by the Instituto Mexicano del Seguro Social (Mexico City) within a 14-year period, with the purpose to know the overall survival of the conservative treatment.

Material and methods. From January 1985 to December 1999 were treated in two public hospitals by the Mexican social security (Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI and Hospital de Ginecología-Obstetricia 4) a total of 90 patients with ovarian germ cells diagnosis. We divided the population in two groups: in group I, patients with dysgerminoma and in group II patients with other tumors than dysgerminoma; it was achieved simple frequencies and clinical presentation, we evaluated the survival prognostic according stage, tumor size and conservative treatment option.

Results. Fifty-nine percent of patients corresponds to group I and 41% to group II; median age was 23 years old (range, 11 to 60 years). Fifty-three percent were submitted to conservative treatment, 26 (49%) in group I and 22 (59%) in group II. Surgical stage and histological subtype were the most important statistical predictors of recurrence; conservative treatment was not statistically significant in the recurrence. Five-year overall survival was 93%; significant difference in survival between initial and advanced stages ($p = 0.01$), but there is no survival difference according histologic groups ($p = 0.17$). Conservative surgery did not affect in the survival of group I (conservative surgery versus non-conservative surgery, s.v. 96%, $p = 0.98$), however in group II there were significant difference ($p = 0.009$).

Conclusion. Tumor stage and histological type were the most important prognostic factors for recurrence. Conservative surgery did not affect in overall survival of patients with dysgerminoma, however it is important to make a careful decision of treatment in non-dysgerminoma patients.

Key words: germ cells tumors, conservative surgery, dysgerminoma.

Introducción

Los tumores germinales malignos del ovario son neoplasias poco frecuentes, representan menos del 5% de los tumores. A este grupo pertenecen diferentes neoplasias que se originan en las células germinales primitivas de la gónada y pueden dividirse en tumores de tipo disgerminoma y diferentes al disgerminoma.¹ En Estados Unidos se presentan cada año cerca de 27 mil nuevos casos, en México los tumores malignos del ovario representan el cuarto lugar de los cánceres en la mujer; de ellos, 9.5% se registran en menores de 25 años.² En el departamento de ginecología-oncológica, del IMSS, el cáncer de ovario constituye el segundo lugar (23.7%), sólo antecedido por el cáncer del cuello uterino, correspondiendo a los tumores germinales malignos el 18% de las neoplasias.³ Los tumores germinales son más frecuentes en jóvenes de 18 a 20 años. Es una enfermedad rara, se presenta durante la edad fértil y sin paridad satisfecha; por ello, debe prestarse atención a su tratamiento con el fin conservar la fertilidad. El estudio informa, de manera retrospectiva, sobre la experiencia en dos instituciones del sistema de seguridad social del IMSS, en la Ciudad de México, en un periodo de 14 años.

Material y métodos

De enero de 1985 a diciembre de 1999 se trataron, en dos hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional y Hospital de Ginecología-Obstetricia Núm. 4) un total de 90 pacientes con diagnóstico de cáncer germinal de ovario. Para fines de este estudio fueron divididos en dos grupos, de acuerdo a la histología del tumor; el grupo I correspondió a tumores de tipo disgerminoma y el II a tumores diferentes a disgerminoma. En ambos, se analizaron las frecuencias y presentación clínica y se evaluó el pronóstico de supervivencia de acuerdo a etapa, tamaño del tumor y alternativa de tratamiento conservador. Éste se efectuó cuando la paciente tenía deseos de paridad y fue factible conservar el útero y ovario contralateral. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS (v-8), se emplearon frecuencias simples, el método de regresión de Cox, las pruebas de Kaplan-Meier y de Log-Rank para establecer curvas de supervivencia global y el periodo libre de enfermedad, con valor de significancia de $p < 0.05$. La mediana de seguimiento fue de 41 meses.

Resultados

El porcentaje de pacientes que se encontraron en el grupo I fue de 59% (n = 53) y 41% en el grupo II (n = 37). En éste, el tumor de senos endodérmicos fue el más frecuente (n = 15, 16.7%), seguido por teratocarcinoma (n = 12, 13.3%), componente mixto (n = 8, 8.9%), carcinoma embrionario (n = 1, 1%) y otra variedad (n = 1, 1%). La edad media en el grupo total fue 23 años (Mdn 21.5, Mo 17) en un rango de 11-60, la edad de presentación fue discretamente mayor en el grupo II, cuando se analizó cada variedad histológica se observó dife-

Cuadro 1. Presentación clínica de pacientes con tumores germinales de ovario según tipo histológico

| Variable | Grupo I | Grupo II |
|----------------------|---------------|----------------|
| Frecuencia | 59% (n = 53) | 41% (n = 37) |
| Edad | 22 años | 24 años |
| Tamaño del tumor | 12 cm | 14.5 cm |
| Etapa I | 47% | 54% |
| Cirugía conservadora | 49% (n = 26) | 59.4% (n = 22) |
| Recurrencia | 13.7% (n = 7) | 14.2% (n = 5) |

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas según grupo histológico

| Presentación clínica | Grupo I % | Grupo II % |
|----------------------|-----------|------------|
| Asintomáticas | 5.6 | 2.7 |
| Abdomen agudo | 11 | 27 |
| Dolor pélvico | 34 | 19 |
| Tumor pélvico | 5.7 | 2.7 |
| Más de un síntoma | 53 | 73 |

rencias en los tumores de senos endodérmicos. La edad media fue de 21 años, en tumores tipo teratocarcinoma fue de 23 años y en tumores con componente mixto, 27 años. El tamaño promedio del tumor en los dos grupos fue de 18 cm ($r = 2-45$ cm), a 49% con tumores de tipo disgerminoma se le realizó cirugía de tipo conservador y no se observaron diferencias importantes en el porcentaje de recurrencias entre los dos grupos de neoplasias (cuadro 1).

En cuanto a la presentación clínica, el promedio de tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y la atención primaria en el servicio oncológico fue de 5.7 meses; en el grupo total, 60% presentó más de un síntoma y 4% fue asintomática. Los síntomas más frecuentes fueron dolor pélvico (61%, n = 55), tumor (30%, n = 27), aumento de volumen abdominopélvico (23%, n = 21) y pérdida de peso (11%, n = 10). La presentación inicial fue un cuadro de abdomen agudo que ameritó laparotomía de urgencia (18%, n = 16). En el cuadro 2 se establecen las manifestaciones clínicas por grupo histológico.

De acuerdo al lugar donde se efectuó la cirugía, se observó que sólo 47% (n = 42) fue de manera inicial en un centro oncológico, donde se realizó un procedimiento de clasificación quirúrgica adecuado; en el resto de los casos (n = 48), la primera cirugía sólo contempló un procedimiento diagnóstico (salpingooforectomía unilateral) y al corroborarse en el informe definitivo la neoplasia maligna germinal, las pacientes fueron enviadas para su atención al departamento de ginecología oncológica correspondiente; por ello, no se realizó una clasificación adecuada en el 10% de los casos (n = 9).

Cuadro 3. Tumores germinales malignos del ovario. Presentación por etapa quirúrgica, según tipo histológico

| Grupo | Etapa I | Etapa II | Etapa III | Etapa IV | No clasificados |
|-------|---------|----------|-----------|----------|-----------------|
| I | 25 | 4 | 14 | 3 | 7 |
| II | 20 | 2 | 13 | — | 2 |
| Total | 45 | 6 | 27 | 3 | 9 |

Cuadro 4. Análisis multivariado para determinar probabilidad de recurrencia en pacientes con tumores germinales de ovario

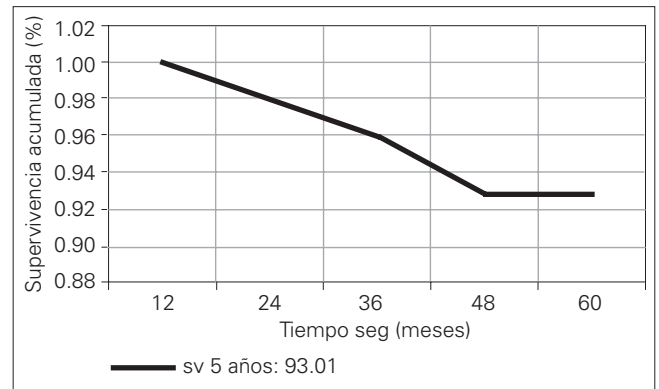
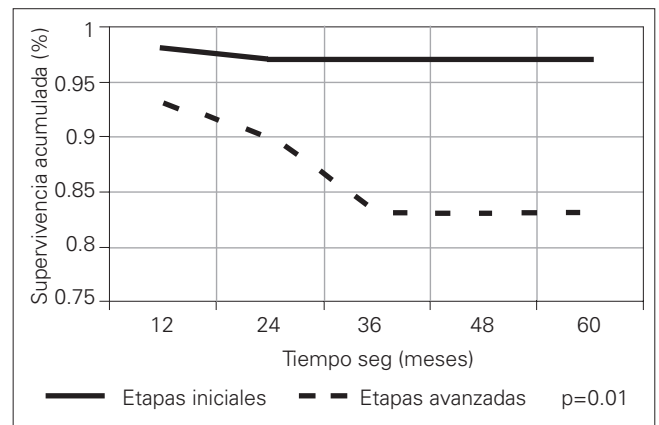
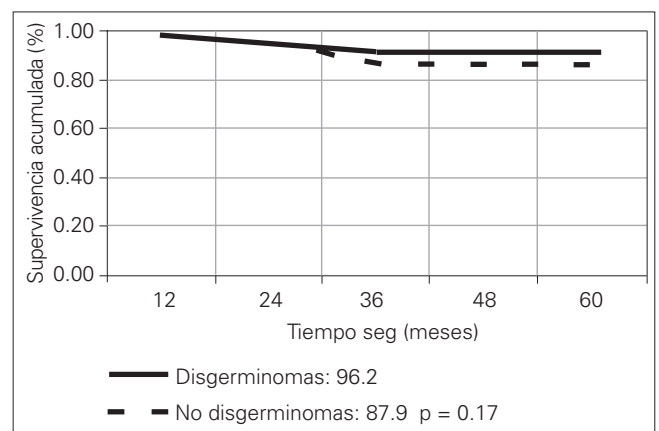
| Variable | B | S.E. | χ^2 | RR |
|---------------------|-------|------|----------|-------------|
| Etapa | 2.20 | 1.10 | 0.069 | 9.05 |
| C x conservado | -1.86 | 1.11 | 0.052 | 0.15 |
| Subtipo histológico | 1.45 | 0.88 | 0.086 | 4.34 |

En el grupo global, 55% (n = 45) se encontró en etapa inicial de la enfermedad (etapa I) mientras que 38% en etapas más avanzadas (etapa III y IV). Al comparar ambos grupos no se apreció una diferencia importante en cuanto a la presentación por etapas (cuadro 3).

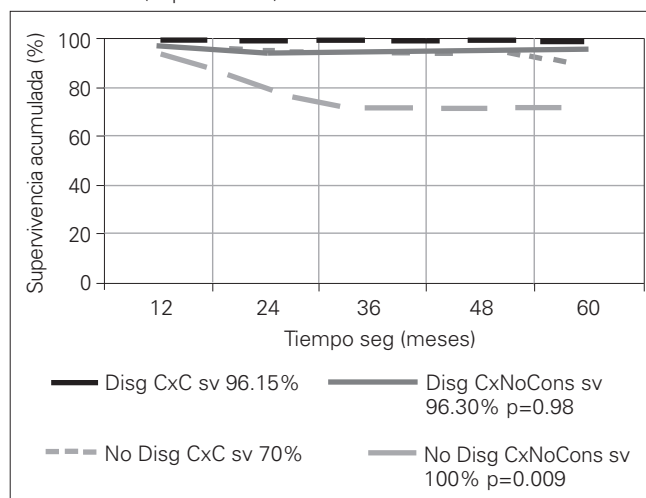
En el grupo de pacientes con disgerminoma, 47.2% se encontró en etapa I; de éste, en 13 pacientes (24.5%) el tumor se presentó en un ovario (etapa Ia), se observó un porcentaje de bilateralidad del 5.6% (n = 3), cuatro pacientes fueron etapa II, 26.4% fue etapa III y 5.7% fue etapa IV.

En el grupo II, 54% se ubicó en etapa inicial (etapa I), dos casos fueron etapa II y 35% etapa III sin que se presentaran pacientes en etapa IV. Nueve casos no fueron clasificados al ser operados fuera del centro oncológico.

En total, 48 (53%) fueron tratadas de manera conservadora, 26 (49%) en el grupo I y 22 (59.4%) en el II. De las pacientes con tumores de tipo disgerminoma, con tratamiento conservador, 14 fueron etapa I; dos, etapa II; cuatro, III; una, etapa IV y cinco no fueron clasificadas, mientras que en el grupo de tumores diferentes al disgerminoma, con el mismo tratamiento, 11 fueron etapa I; ocho, etapa III y tres no etapificadas; no hubo pacientes en etapas II y IV. El resto tenía paridad satisfecha y se suministró tratamiento definitivo. Se realizó citorreducción óptima en 86%, la mediana fue de 40 meses para el intervalo libre de enfermedad en el grupo total de pacientes (mediana de 45 meses, r = 1 a 164 meses); del total, 13% presentó enfermedad recurrente, 13.7% en el grupo I (n = 7) y 14.2% en el II (n = 5). Al efectuar el análisis de las variables de mayor peso para predecir la probabilidad de recurrencia en el grupo total, se observó que la etapa quirúrgica y el subtipo histológico fueron los de mayor peso estadístico; el tratamiento conservador no influyó como factor determinante en la enfermedad recurrente (cuadro 4). La supervivencia global a cinco años fue de 93% (gráfica 1).

Gráfica 1. Supervivencia actuarial de pacientes con tumores germinales de ovario (Kaplan-Meier)**Gráfica 2.** Supervivencia global a cinco años según etapa (Kaplan-Meier)**Gráfica 3.** Tipo histológico y supervivencia a cinco años (Kaplan-Meier)

Se registró una diferencia significativa en la supervivencia al comparar etapas iniciales (I-II) con las avanzadas (III-IV, p = 0.01, gráfica 2). La supervivencia por grupos de pacientes (I versus II) fue similar, sin una diferencia estadística significativa (p = 0.17, gráfica 3).

Gráfica 4. Supervivencia a cinco años según histología y cirugía conservadora (Kaplan-Meier)

Disg CxC= disgerminoma cirugía conservadora, DisgCxNoCons=disgerminoma cirugía no conservadora, NoDisgCxC= no disgerminoma cirugía conservadora, NoDisgCxNoCons= no disgerminoma cirugía no conservadora

La cirugía conservadora no influyó en la supervivencia del grupo I (cirugía conservadora *versus* no conservadora, s.v. 96% $p = 0.98$); sin embargo, en el grupo con tumores diferentes al disgerminoma se apreció una diferencia significativa en la supervivencia. al comparar ambas modalidades de tratamiento, ya que ésta fue de 70% en pacientes tratadas con cirugía conservadora *versus* 100% con cirugía definitiva ($p = 0.009$, gráfica 4).

Conclusión

Los tumores de células germinales del ovario representan 20% de las neoplasias y sólo 3% se asocia a malignidad. Los tumores son un grupo de neoplasias heterogéneo y complejo, y hasta el momento no existen factores etiológicos definidos que se asocien a su presentación,⁴ si bien se han descrito diversas alteraciones cromosómicas (3q27-q28, 12q22, 5q34-q35, cromosoma 14) y procesos relacionados con la reparación del ADN (brazo corto del cromosoma 12) que contribuyen a su desarrollo.^{5,6} La disgenesia gonadal se asocia al crecimiento de disgerminomas hasta el 50% de los casos y en algunas pacientes se demostró que existe sobreexpresión del gen p53.⁷

La frecuencia por tipo histológico observada en nuestra institución es similar a la informada por otros autores,⁸⁻¹⁰ correspondiendo 40-60% a tumores de tipo disgerminoma. Se observó que una gran proporción de las pacientes del grupo II tuvo más de un síntoma al diagnóstico inicial, ya que los tumores diferentes al disgerminoma presentan un patrón de crecimiento más rápido.

En nuestro medio el promedio de atención, una vez que se inician los síntomas, es casi de seis meses; es difícil definir si este retraso puede tener implicaciones en el pronóstico.

Otra observación importante es que cerca del 50% es operado de manera inicial en centros no oncológicos, lo cual implica que posteriormente será sometido a una nueva cirugía con fines de etapificación o citorreducción. De manera similar a lo informado en otros estudios,¹¹ se encontró una frecuencia de presentación inicial de abdomen agudo (10-18%). La mayoría de estos casos son operados en centros que no cuentan con departamentos oncológicos; si se presentara esta necesidad se recomienda que la cirugía cumpla su objetivo de resolver la urgencia quirúrgica que se manifiesta por torsión, hemorragia o rotura del tumor; una vez resuelta, la paciente deberá ser enviada al centro oncológico correspondiente para efectuar la etapificación y valorar la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico de tipo conservador. Coincidimos a lo informado por otros autores^{8-10,12} al encontrar que 60% de los tumores correspondieron a etapas iniciales (I y II); se ha descrito que el mayor índice de bilateralidad se presenta en tumores de tipo disgerminoma (10-20%), en el estudio se observó esta asociación en un porcentaje menor (5.6%). No se registró bilateralidad en las pacientes con tumores no disgerminales.

Al efectuar el análisis multivariado se confirmó que la etapa quirúrgica y la histología son los factores relacionados a la probabilidad de recurrencia (riesgo relativo de nueve para etapas avanzadas y de 4.3 para tumores diferentes al disgerminoma). En el grupo de estudio no se obtuvo esta asociación en función de la variable de citorreducción no óptima, ello quizá esté vinculado al hecho de que se registró un menor número de pacientes en etapa III y a que la respuesta a la quimioterapia es mejor que la informada para tumores de tipo epitelial.

Presentó enfermedad recurrente 13% de las pacientes y este porcentaje es similar al informado por Zanagnolo y colaboradores,¹³ pero discretamente mayor al obtenido en otros estudios (4-9.5%);^{10,14} sin embargo, la supervivencia (s.v.) fue de 93% a cinco años. Al comparar los grupos no se apreció diferencia significativa en la s.v. por histología ($p = 0.17$); cuando se realizó este análisis, de acuerdo a la etapa quirúrgica, la s.v. fue mejor en pacientes en etapas iniciales que en avanzadas ($p = 0.01$), resultado diferente al informado por Low al indicar que registró una s.v. en etapas iniciales de 98% *versus* 94% en estadios avanzados.¹⁰ Cuando se considera la s.v. por tipo histológico, otros autores informan que ésta puede ser de 90% para pacientes con disgerminoma en etapa I, fluctuando entre 80-100% para los tumores en etapas II a IV cuando las pacientes son tratadas con cirugía y quimioterapia, pero disminuye de 74-24% cuando se presenta enfermedad retroperitoneal o en implantes peritoneales múltiples, respectivamente.^{14,15} En nuestro estudio, la supervivencia global de las pacientes con tumores diferentes al disgerminoma fue 87.9%. Se ha informado que a los tumores de tipo teratoma inmaduro les corresponde el mejor pronóstico con una supervivencia de 71-100% para etapas I-II y de 83% en etapas III-IV.¹⁶

Es importante mencionar que en el grupo total, 34% (27 pacientes) presentó como etapa limitada al ovario; este grupo es ideal para realizar cirugía de tipo conservador con fines de fertilidad, si bien esto ya se informó y coincide con los resultados de otros autores.^{12,17} Para los tumores de tipo disgerminoma pueden seleccionarse pacientes para tratamiento conservador, aun en etapas avanzadas. La supervivencia con tumores de tipo no disgerminoma, cuando se efectuó cirugía conservadora, sólo fue de 70% a cinco años; esta información es similar a la que han publicado Yilmaz y colaboradores.⁹ Se recomienda mantener criterios de selección estrictos, reservando el tratamiento conservador a pacientes con tumores sólo en etapa Ia.

En las neoplasias malignas de tipo germinal se debe disminuir el intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Cuando exista sospecha de tumor de células germinales, la paciente debe ser enviada para su atención integral a un servicio de ginecología oncológica. Cuando son operadas en otros centros y no fueron etapificadas, y son enviadas al departamento de ginecología oncológica, deberán ser sometidas a tratamiento quirúrgico con fines de etapificación, citorreducción y selección para manejo conservador. No se observó una diferencia importante en cuanto a la presentación clínica y frecuencia de etapas quirúrgicas entre los dos grupos de estudio, si bien la supervivencia para el grupo total fue mayor al 90%, los factores que determinan la probabilidad de recurrencia son la etapa avanzada e histología. Se deberá ser cauteloso con el tratamiento conservador de tumores diferentes al disgerminoma, debiéndose establecer más estudios de tipo prospectivo para determinar si esta opción terapéutica debe efectuarse en etapas mayores a Ia.

Bibliografía

- Escudero DP, Torres LA. Neoplasias malignas de células germinales del ovario. En: Cáncer ginecológico, diagnóstico y tratamiento. 1ª edición. Cap. 23. México: Mc Graw Hill; 2004. p. 221-232.
- Compendio de Cáncer 2000. Mortalidad/morbilidad. CC-RHNM-Y2K. Dirección General de Epidemiología. México: Secretaría de Salud; 2002.
- Hernández SM, González LG, Álvarez BM. Frecuencia relativa de cáncer ginecológico, IMSS. Tesis de posgrado. Departamento de Ginecología Oncológica. Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 4, IMSS. México, D.F., 1996.
- Sánchez Zamorano LM, Salazar Martínez E, Escudero de los Ríos P, et al. Factors associated with non-epithelial ovarian cancer among mexican women: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003 Nov-Dec;13(6):756-63.
- Lee Jones L, Williams T, Little E, et al. Trisomy 14pter-q21: a case with associated ovarian germ cell tumor and review of the literature. *Am J Med Genet* 2004 Jul 1;128A (1):78-84.
- Faulkner SW, Friedlander ML. Microsatellite instability in germ cell tumors of the testis and ovary. *Gynecol Oncol* 2000 Oct;79 (1):38-43.
- Rodríguez M, Dubeau L. Ovarian tumor development, insights from ovarian embryogenesis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;23(3):175-183.
- Rodríguez GAL, Zinser SJ, Martínez CJ, et al. Tumor de células germinales del ovario, experiencia de 10 años en el INCAN. México. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1999;45:115.
- Yilmaz F, Gul T, Uzulnar AK. Malignant ovarian germ cell tumors: analysis of 32 cases. *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24(6):569-73.
- Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 2000 Jul;89(2):391-8.
- Baker TR. Tumores de ovario de células germinales. En: Oncología Ginecológica, 2ª. España. Marbán Libros; 2000. p. 35-50.
- Tangir J, Zelterman D, Ma W, et al. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003 Feb;101(2):251-7.
- Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):315-20.
- Bafna UD, Umadevi K, Kumaran C, et al. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 2001 Jul-Aug;11(4):300-4.
- Disaia PJ, Creasman TW. Germ cell stromal and other ovarian tumors. En: Clinical gynecologic oncology, 6th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2002. p. 351-375.
- Bonazzi C, Peccatori P, Colombo N, et al. Pure ovarian immature teratoma: a unique and curable tumor, 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994;84:598-604.
- González Lira G, Escudero de los Ríos P, Salazar Martínez E, et al. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int J Gynecol Obstet* 1997;56:155-62.

Enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces*, simulando un tumor pélvico. Informe de cinco casos

Inflammatory pelvic disease by Actinomyces mimicking pelvic tumor. Five cases report

G. Cortés Martínez,* P. Escudero de los Ríos,* F. Quijano,* R. Delgado,* D. López Hernández,* L. Sotelo,** M. Chávez***

*Servicio de Ginecología-Oncológica **Servicio de Radiología ***Servicio de Patología Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F.

Resumen

Introducción. La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) por *Actinomyces* es poco común por su presentación clínica, radiológica e incluso citológica; existe la posibilidad de confundirla con tumor pélvico.

Material y método. Se analizaron cinco casos de mujeres jóvenes con antecedentes de uso de DIU por largo tiempo, dolor pélvico, fiebre y pérdida de peso. A las dos primeras con cuadro clínico y radiológico de tumor pélvico se les realizó cirugía extensa y sólo con laparotomía se demostró EPI y estudio histopatológico, *Actinomyces*. Con la tercera se sospechó EPI, descartando neoplasia, con cirugía menos radical. En las dos últimas pacientes hubo sospecha clínica, radiológica y demostración preoperatoria de EPI y se realizó sólo drenaje laparoscópico de absceso tubo ovárico y manejo médico con penicilina a dosis altas.

Conclusión. La enfermedad pélvica inflamatoria causada por *Actinomyces israeli* puede simular un tumor pélvico, infiltrando a órganos vecinos que a la exploración física, TAC y ultrasonido, no es posible distinguir el origen inflamatorio. Lo ideal es sospechar por la evolución clínica, uso del dispositivo intrauterino y biopsia guiada por ultrasonido, TAC o laparoscopia, para evitar cirugías extensas y mutilantes con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: enfermedad pélvica inflamatoria, *Actinomyces israeli*, tumor pélvico.

Summary

Introduction. *Inflammatory pelvic disease caused by Actinomyces israeli, it is an uncommon disease to simulate gynecological malignancies, not only by clinics and radiology findings, also by cytology study.*

Material and methods. *We presented five cases of young women with inflammatory pelvic disease by Actinomyces (IPDA), with antecedent of using an intrauterine device (IUD) for a long period, pelvic pain, fever, poor appetite with significant weight loss and palpable abdominal-pelvic mass. In two cases, with findings clinic and radiology simulate pelvic neoplasm, only the surgical exploration determine a IPDA, with an extensive surgery, and only pathologic study should the diagnostic. In the third case with suspicious of IPDA, not neoplasm and surgery less radical.*

In two cases with fever, IUD, and image simulated pelvic tumor with infiltration to adjacent organs, only the management with antibiotic resolved this problem, with abscess aspiration laparoscopic.

Conclusion. *The inflammatory pelvic disease by Actinomyces israeli could simulate a pelvic tumor with infiltration to adjacent organs, with clinical, radiological and cytology findings, mimicking pelvic malignancy and it is treated with extensive extirpative surgery. On patients with pelvic masses and history of IUD, might be considered the possibility of inflammatory pelvic disease and imaging guided needle biopsy should be considered, for ultrasound, computed tomography or laparoscopy surgery for the identification of Actinomyces, and eliminates the need of extensive surgery.*

Key words: *inflammatory pelvic disease, Actinomyces israeli, pelvic tumor.*

Introducción

La enfermedad pélvica inflamatoria causada por *Actinomyces israeli* es una entidad rara pero descrita con frecuencia en la literatura.¹ El nombre de *Actinomyces* significa “hongos rayo” y fue descrito por Harz,¹ en 1877, por el aspecto al microscopio de filamentos radiales en los gránulos de azufre de las secreciones. Este microorganismo es un bacilo grampositivo, anaerobio, filamentosos, causal de procesos inflamatorios crónicos con formación de fístulas en la región orofacial, pleuropulmonar, cavidad abdominal y en el tracto genital femenino, aunque puede considerarse un germen saprófito en el caso de la cavidad oral o en vagina. Los tejidos desvitalizados o en proceso inflamatorio previo pueden favorecer

Solicitud de sobretiros: Dr. Gustavo Cortés, Homero núm.109, despacho 201, Col. Polanco, C.P.11560, México, D. F. correo: DrGcortes@aol.com

el ambiente para su desarrollo. La reacción inflamatoria por *Actinomyces israeli* se caracteriza por supuración crónica, necrosis y fibrosis intensa.

En la enfermedad pélvica inflamatoria se presenta con un cuadro de deterioro al estado general, pérdida de peso, anorexia, síntomas urinarios, estreñimiento y, en raras ocasiones, con formación de trayectos fistulosos, aunque la infiltración a órganos vecinos es frecuente, palpando a lo que parece corresponder un tumor diseminado a cavidad pélvica que afecta parametrios y anexos. La mayoría de las pacientes se encuentra en edad reproductiva con el antecedente de usar por largo tiempo el dispositivo intrauterino. El diagnóstico se corrobora cuando se acompaña de fiebre, leucocitosis y no existe la demostración histopatológica de neoplasia, aunque se han descrito casos donde se tienen citologías con resultados falsos positivos. La biopsia con aguja fina, guiada por ultrasonido o TAC, puede dar el diagnóstico con la confirmación del microorganismo y la antibioticoterapia puede controlar el proceso y evitar cirugías extensas, aunque con la mayoría de las pacientes sólo se tiene la certeza hasta realizar laparotomía exploratoria.¹³

Material y método

Caso 1. Femenino de 29 años, sin antecedentes familiares de importancia, con uso de DIU por tres años, gesta 2, para 2, con dos compañeros sexuales y sin control citológico, con cuadro clínico de dolor pélvico de predominio en fosa ilíaca izquierda, disuria, polaquiuria, tenesmo rectal, astenia, adinamia, pérdida de peso de seis kilogramos y fiebre intermitente de dos meses de evolución. A la E.F., paciente con ECOG 1, adelgazada, palidez X, con dolor a la palpación en fosa ilíaca izquierda y tumor que corresponde a útero o anexo izquierdo de aproximadamente 14 cm. A la especuloscopia con flujo vaginal poco fétido, blanco, cuello uterino posterior de consistencia blanda y ulceración superficial en labio posterior. Con útero lateralizado a la izquierda y hace cuerpo con tumor pélvico e histerometría de siete centímetros al tacto rectal y aparente infiltración a tabique rectovaginal. La tomografía axial computarizada abdominopélvica informó de tumor pélvico de 14 cm, que depende del útero y anexo izquierdo con desplazamiento vesical y rectal, sin interfase y estructuras y aire libre intravesical. Laboratorio con leucocitosis y marcadores tumorales: CA 125, AFP, FBGC y ACE normales. Radiografía P-A de tórax normal, videopanendoscopia con úlcera gástrica benigna, colonoscopia con lesión ulcerada, circunferencial, elevaciones amamelonadas a 50 cm de margen anal; la biopsia indicó inflamación aguda inespecífica. Cistoscopia con edema bufoso, elevación del piso vesical y en pared lateral izquierda material mucinoso, con sospecha de infiltración tumoral.

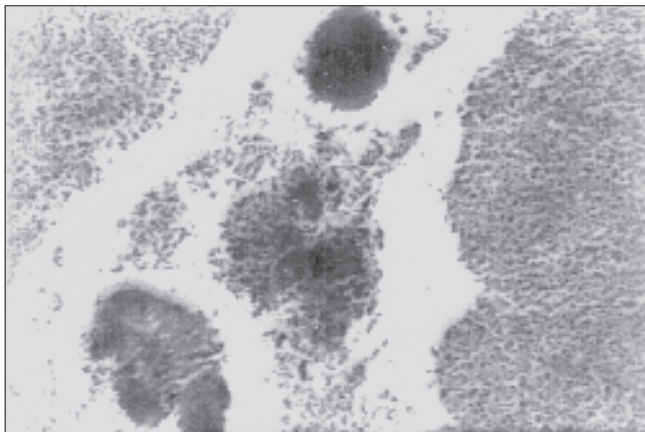
El urocultivo informó de *E. coli* sensible a cefalosporinas y amikacina. Biopsia de cuello uterino inicial con células neoplásicas en anillo de sello, sugestivas de metástasis; en

una segunda biopsia se indicó metaplasia y endocervicitis y se descartó la presencia de neoplasia. Se sospechó de enfermedad pélvica inflamatoria sin eliminar tumor pélvico y se procedió a laparotomía exploratoria que informó de múltiples adherencias en pared, epiplón, útero, anexos y vejiga, con absceso del tubo ovárico de ocho x seis x cinco cm y útero de 10 x ocho x siete cm, indurado. Distorsión anatómica de pelvis por proceso inflamatorio intenso, principalmente hacia vejiga. Se realizó histerectomía Piver I con salpingooforectomía bilateral, cistorrafia por perforación de pared vesical por arriba del trígono, con ferulización de ambos ureteros con catéter doble J.

El informe definitivo de patología confirmó proceso inflamatorio agudo y crónico con formación de múltiples abscesos, asociado a infección por *Actinomyces*, localizado en el ovario izquierdo y tejidos adyacentes. A la paciente en el posoperatorio se le administró un triple esquema de antibióticos, con respuesta favorable. A las tres semanas se retiró la sonda vesical y a las seis, los catéteres urinarios, encontrándose a 36 meses asintomática y con sustitución hormonal.

Caso 2. Femenino de 31 años con antecedente de uso de DIU por cuatro años y cuadro clínico de dolor pélvico de varios meses de evolución, con fiebre de predominio vespertino en el último mes y pérdida de peso de seis kilogramos aproximadamente. Se realizó ultrasonido y tomografía axial computarizada que informaron de tumor pélvico con infiltración vesical y áreas de necrosis. La cistoscopia indicó hiperemia de mucosa y edema buloso, sin datos de actividad tumoral. Clínicamente, la paciente con ECOG 1, adelgazada, con tumor pélvico como de 10 cm, sin delimitar si corresponde al anexo izquierdo o útero e histerometría de siete centímetros. Marcadores tumorales negativos y citología cervicovaginal clase II. Se realizó laparotomía exploratoria con datos de aparente tumor en anexo izquierdo e infiltración de cuerpo uterino, firmemente adherido a cara posterior y domo vesical, realizando histerectomía con salpingooforectomía bilateral con resección parcial de domo vesical y estudio transoperatorio de proceso inflamatorio granulomatoso. El análisis de patología confirmó como agente causal a *Actinomyces israeli*. La paciente evolucionó favorablemente en el posoperatorio con doble esquema de antibióticos: cefalosporina y metronidazol.

Caso 3. Femenino de 28 años sin antecedentes de importancia, con uso de DIU por dos años, sin control citológico, eumenorreica con ritmo de 28 x tres, múltipara y padecimiento de dos meses de evolución con amenorrea, pérdida de peso de 10 kilogramos, fiebre, evacuaciones diarreicas de siete al día y dolor pélvico. Se inició su estudio en otro hospital con prueba inmunológica de embarazo negativa y ultrasonido pélvico que confirmaron tumor anexo; se realizó exploración quirúrgica que informó de útero aumentado de tamaño,

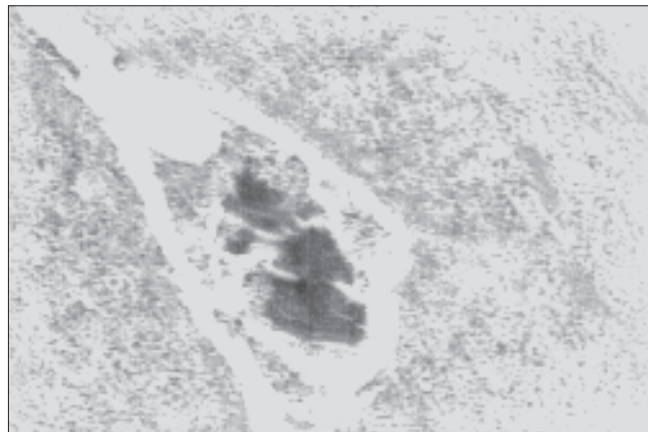


Caso 3

miomatosis, con infiltración a sigmoides y salpinge izquierda; se procedió a biopsia de epiplón descrito como proceso inflamatorio. Fue valorada en el servicio de oncología y por exploración registró útero de 20 x 12 cm, con cuello uterino central de cuatro centímetros, sin lesiones, con anexo izquierdo indurado, mal definido y doloroso. Marcadores tumorales negativos.

Los estudios de laboratorio indicaron anemia y leucocitosis e imagen tomográfica de tumor pélvico mal definido, con sospecha de infiltración a asas intestinales y sigmoides, pero con zonas heterogéneas. Se consideró enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces*; se practicó biopsia por aspiración guiada por TAC y se inició tratamiento con penicilina intravenosa con cultivos negativos, pero con persistencia de dolor abdominopélvico y fiebre. Se realizó exploración quirúrgica con datos de abscesos de pared abdominal y en el tubo ovárico izquierdo de ocho x siete cm adherido a útero, el cual midió nueve x siete cm, con apéndice cecal adherido y sigmoides con reacción inflamatoria. Se practicó histerectomía Piver I con salpingooforectomía izquierda y apendicectomía, con informe de patología transoperatorio de inflamación granulomatosa en pared abdominal y absceso de ovario, sin neoplasia. Se continuó en el posoperatorio con antibioticoterapia con evolución favorable. El estudio de patología confirmó enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces* (caso3).

Caso 4. Femenino de 32 años con antecedente de DIU por cuatro años y dos meses, con cuadro clínico de dolor pélvico, fiebre vespertina, pérdida de peso, disuria, polaquiuria y flujo vaginal en cantidad moderada, fétido, sin mejoría con el uso de antibióticos locales, realizando USG con datos de tumor de anexo derecho de nueve centímetros, con ecos mixtos, septos gruesos y cápsula engrosada y marcadores tumorales negativos. Se realizó laparoscopia diagnóstica, la cual informó de adherencias de epiplón al anexo derecho, proceso inflamatorio intenso que no permitió la disección, y absceso del tubo ovárico, el cual se aspiró y colocó drenaje



Caso 4

Saratoga, con cultivo positivo a *Actinomyces* y *E. coli* (caso 4), con manejo posoperatorio de penicilina y metronidazol y resolución del cuadro sin complicaciones, retirando el drenaje a los siete días y control ultrasonográfico al mes, y dos meses después con evidente mejoría. La paciente ya no acudió a control posterior.

Caso 5. Femenino de 35 años con antecedente de uso de DIU por tres años, con cuadro clínico de dolor pélvico, pujo y tenesmo rectal y evacuaciones diarreicas intermitentes de tres a cinco al día. Estudios coproparasitoscópico y coprocultivo negativos, USG y TAC con informe de tumor pélvico mal delimitado que parece corresponder a cuerpo uterino con infiltración a ambos anexos y pared rectal, sin interfase. Rectosigmoidoscopia con compresión extrínseca de cara anterior de recto a ocho centímetros del margen anal. Citología cervicovaginal con cambios inflamatorios intensos, cultivo de exudado cervicovaginal de *E. coli*. La biopsia guiada por ultrasonido informó de *Actinomyces israeli*. Se inició tratamiento con penicilina 10 millones de unidades al día por 10 días y retiro del DIU, al igual que las otras pacientes, con remisión del cuadro, clínica y ultrasonográficamente. La paciente se encuentra asintomática a nueve meses del tratamiento y USG normal.

Comentario

Existen por lo menos seis especies de *Actinomyces* que pueden causar procesos inflamatorios crónicos, el más común es el *israeli*,¹ bacteria grampositiva, anaeróbica, filamentosa, la cual es saprófita de cavidad oral e intestino y se localiza como flora normal vaginal. Se identifica de manera frecuente al realizar citología vaginal, sobre todo en pacientes con uso de dispositivo intrauterino (DIU), con una incidencia entre ocho y 16%, e incluso existen datos de hasta 44%, en comparación con las que no usan DIU con una incidencia menor al 3%.²⁻⁴ La inserción sin exudado cervicovaginal y citología previas, una técnica deficiente, un uso prolongado y sin control del

DIU, pueden predisponer al desarrollo de la bacteria y causar una enfermedad pélvica inflamatoria, sin que tenga relación el tipo de DIU utilizado.²⁻⁴ El método característico para detectar *Actinomyces israelii* es por inmunofluorescencia,¹⁵ con una sensibilidad y especificidad por arriba del 90%, en comparación con microscopia de luz y tinción de Papanicolau que sólo es del 48.5 al 69%.⁴

Si bien la colonización cervicovaginal e intrauterina pueden ser frecuente y asintomática, la infección con enfermedad pélvica inflamatoria es poco común, sugiriendo un largo periodo de incubación con el uso del DIU sin control.^{4,7,9}

En los casos presentados, el antecedente del uso de DIU por largo tiempo con una inserción deficiente, de acuerdo a los parámetros señalados de calidad y un mal seguimiento, contribuyó al desarrollo de la enfermedad con un cuadro clínico característico de dolor pélvico, fiebre intermitente, pérdida de peso y ataque al estado general.¹² Debe sospecharse la posibilidad de enfermedad pélvica inflamatoria en pacientes con uso prolongado de DIU, tumor pélvico con dolor mal delimitado, fiebre intermitente, alteraciones menstruales, urinarias e intestinales por compresión, flujo vaginal o infiltración del proceso inflamatorio.¹⁵

En la metodología diagnóstica debe incluirse la exploración ginecológica con histerometría, citología cervicovaginal, cepillado endocervical y, de ser posible, biopsia endometrial, además de la revisión de un patólogo experimentado que cuente con la información clínica para evitar confusiones de neoplasia falsas positivas,⁵ como en el primer caso presentado donde incluso se informó de células en anillo de sello. Se deben realizar exámenes de laboratorio que muestren anemia, leucocitosis con desviación a la izquierda, desnutrición e infección de vías urinarias.⁹⁻¹³ Dentro de los estudios complementarios es conveniente efectuar cistoscopia y rectosigmoidoscopia para valorar la obstrucción o infiltración.^{10,15} El ultrasonido y tomografía axial computarizada permiten conocer la extensión y posible origen del problema,⁶ pero una biopsia por aspiración con aguja fina es de mayor utilidad para contar con un diagnóstico.^{6,11,13-15} Se debe realizar citología y estudio en medios de cultivo para anaerobios y Sabouraud¹ para descartar enfermedad micótica, dado que *Actinomyces israelii* no se desarrolla en este medio; en caso de duda con la microscopia de luz y tinción de Papanicolau puede ser necesario inmunofluorescencia directa para la identificación de la bacteria.¹³

De no contar con un diagnóstico se puede realizar biopsia por laparoscopia, como en una de las pacientes donde incluso se drenó un absceso; sin embargo, en ocasiones el proceso inflamatorio no permite dicho procedimiento y en la mayoría de los casos estudiados en la literatura médica se llega a la laparotomía exploratoria con cirugía extensa y riesgo de morbimortalidad, con la certeza de la naturaleza inflamatoria causada por *Actinomyces israelii* hasta el análisis definitivo

de patología.^{7,8} Pero si se llega a confirmar sin necesidad de cirugía, el tratamiento con altas dosis de penicilina cristalina por vía intravenosa (2 a 20 millones de unidades/día)¹⁵ y el manejo conservador de abscesos menores de ocho centímetros pueden ser considerados;¹¹ sin embargo, si persiste la sintomatología, dolor, fiebre y ataque al estado general, se requerirá la exploración quirúrgica, el drenaje de abscesos y la posibilidad de cirugía resectiva. En caso de obtener una respuesta positiva al tratamiento conservador sólo con antibioticoterapia, se debe tener un seguimiento con controles ultrasonográficos para valorar la evolución, dada la naturaleza crónica y granulomatosa de la enfermedad y que puede presentar recurrencia.

Conclusión

Cuando se tiene la sospecha clínica del uso de DIU por largo tiempo, sin control y pacientes con dolor pélvico, fiebre, ataque al estado general y estudios de imagen con seudotumores difusos, abscesos y no se puede determinar el sitio primario de la posible neoplasia,^{8,10,12,13,15} es necesario realizar un estudio ginecológico completo y biopsia guiada por ultrasonido o tomografía computarizada y si es posible laparoscopia. Se debe intentar descartar la posibilidad de enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces* para evitar cirugías extensas con alto riesgo de morbilidad y mortalidad, y proceder con un tratamiento antibiótico a base de penicilina a dosis altas. La experiencia adquirida en el servicio de oncología permite realizar procedimientos cada vez más conservadores, particularmente cuando se tiene la sospecha clínica de enfermedad pélvica inflamatoria por *Actinomyces*.

Bibliografía

- Berardi RS. Abdominal actinomycosis. *Surg Gynecol Obstet* 1979 August;149:257-266.
- Curtis EM, Pine L. *Actinomyces* in the vaginas of women with and without intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140 (8):880-884.
- Persson E. *Actinomyces israelii* in the genital tract of women with and without intra-uterine contraceptive devices. *Act Obstet Gynecol Scand* 1983;62:563-568.
- Cleghorn AG, Wilkinson RG. The IUCD associated incidence of *Actinomyces israelii* in the female genital tract. *Aus N Z J Obstet Gynecol* 1989 Nov;29(4):445-9.
- Petit DB. Factors associated with actinomycosis-like organisms on Papanicolau smear in users of intra-uterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(3):338-341.
- Bazot M. Actinomycotic tubo-ovarian abscess. Contribution of pelvic angioscanner. *Journal Radiologie* 1997 Jul;78(7):513-516.
- Kamprath S. Abdominal actinomycosis with IUD. *Zentralblatt fur Gynakologie* 1997;119(1):21-24.
- Kirova YMM. Intrauterine device associated pelvic actinomycosis; a rare disease mimicking advanced ovarian cancer: a case report. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1997;18(6):502-503.
- Laurent T. Abdominal actinomycosis associated with intrauterine device. CT features. *European Radiology* 1996;6(5):670-673.
- Ozyurt C. Actinomycosis simulating bladder tumor. *British Journal of Urology* 1995;76(2):263-264.
- Richard IF. Actinomycosis: value of percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. *Journal de Chirurgie* 1995;132(1):43-44.
- Kron C. Abdominopelvic actinomycosis. A propos of 2 clinical cases. *Chirurgie* 1996;121(5):346-348.
- Yi-Chun Lee. Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. *Gynecol Oncol* 2000;79:318-323.
- Weiler H. Sonographically guided fine-needle aspiration of abscesses in cases of abdominal actinomycosis. *Ultraschall Med* 2002;23(1):52-56.
- Muller-Holzner. IUD associated pelvic actinomycosis: a report of five cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995 Jan;14(1):70-4.

Primer Consenso Nacional sobre el Manejo del Cáncer de Próstata T3

First National Consensus Meeting on T3 Prostate Cancer Management

Coordinadores académicos: M.A. Jiménez Ríos*, F.J. Ochoa Carrillo**

*Jefe del Departamento de Urología. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. **Subdirección de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Participantes: M.A. Aragón Castro,* F. Calderón Ferro,** R. Carvajal García,*** A. Flores Guerrero,**** X. Gómez Roel,+ F.A. Gutiérrez Godínez,++ M.H. Hernández Bustillo,+++ I. López Caballero,++++ H.A. Manzanilla García,§ A. Robert Uribe,§§ G. Rodríguez Carrizosa,§§§ J.A. Rodríguez Rivera,§§§§ E.A. Serrano Brambila,± S.E. Ureta Sánchez,⊖ D.J. Xochipiltécatl Muñoz,±± E. Zonana Farca,±±±

*Urólogo, Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Edomex. **Jefe de la División de Urología, Facultad de Medicina de la UNAM, México, D.F. ***Jefe de la División de Cirugía, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal. ****Ex jefe del Servicio de Urología, Hospital de Especialidades, IMSS, León, Gto. +Oncóloga, Departamento de Hematología-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F. ++Jefe del Servicio de Urología, Hospital General de México, México, D.F. +++Presidente de la Asociación Mexicana de Endourología, Jefe del Servicio de Urología y Jefe de la División de Cirugía, Hospital Ángeles León, León, Gto. ++++Urólogo, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F. §Jefe de la Unidad de Tumores Urogenitales, Hospital General de México, D.F. §§Urólogo adscrito al Servicio de Urología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, D.F. §§§Vicepresidente del Colegio Mexicano de Urología, Hermosillo, Son. §§§§Jefe del Servicio de Urología, Hospital General de Occidente, Zapopan, Jal. ±Jefe del Servicio del Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI, México, D.F. ⊖Jefe de Urodinamia, Hospital Español de México, México, D.F. ±±Jefe del Servicio de Urología, Servicio Médico PEMEX Picacho, México, D.F. ±±±Coordinador del Área de Urología, Hospital Mocel, México, D.F.

Resumen

La información epidemiológica mexicana indica que el cáncer de próstata y los tumores malignos en general se encuentran en segundo lugar como causas de muerte; desde 1999 el cáncer de próstata se ha convertido en el segundo cáncer con mayores tasas de mortalidad, con un estimado de más de 3,500 muertes por año. Con estos datos se sustenta la necesidad de realizar este tipo de consenso, y su rápida publicación, en la medida en que los clínicos mexicanos deben actualizarse con información más reciente sobre el tratamiento del cáncer de próstata, haciéndose énfasis en que dicho tratamiento no debe ser sólo el más potente en términos de sus efectos antitumorales o antihormonales, sino en su impacto en la calidad de vida de los pacientes que cursan con cáncer de próstata y sus complicaciones (metástasis, dolor, fracturas). En las páginas que siguen se revisará la información presentada por un grupo de profesionales con respecto al tratamiento del carcinoma de próstata y sus complicaciones.

Palabras clave: cáncer de próstata, etapa T3, enfermedad metastásica, bisfosfonatos de nueva generación, ácido zoledrónico, antitumoral, antihormonal.

Summary

The Mexican epidemiological data show that prostate cancer and malignant tumors in general are in the second place as cause of death. From 1999 prostate cancer has become the second cause of cancer death in Mexico, with an estimated of more than 3,500 deaths per year. That is the rational background for the achievement of this kind of meetings and their quick publication, because the Mexican clinicians must be updated with the newest available data on the best therapeutic approach there is for prostate cancer, and that is an approach that must be not only the most potent one, in terms of anti-tumoral or anti-hormonal effects, but the best one in terms of preserving quality of life of the patients with prostate cancer and it's complications (metastatic disease, pain, fractures, etc. and their treatment with the new generation bisphosphonates like zoledronic acid). In the next pages we will review the data presented by group of professionals on the several aspects regarding updated treatment of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, T3 phase, metastatic disease, bisphosphonates, zoledronic acid, anti-tumoral, anti-hormonal.

Introducción

La etapa localizada del cáncer de próstata es particularmente difícil de manejar en la progresión de la enfermedad y su tratamiento debe contar con recomendaciones especiales en función de aspectos radicales, mismos que se especifican a continuación.

Material y métodos

Un grupo de urólogos y oncólogos de México, especializados en el tratamiento de cáncer de próstata, se reunieron con el objetivo de establecer y actualizar nuevos criterios y lineamientos de tratamiento para el cáncer de próstata en la llamada etapa localizada.

Resultados y conclusiones

Las principales opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado incluyen lo siguiente: a) vigilancia; b) bloqueo androgénico; c) prostatectomía radical en cualquiera de sus modalidades; d) telerradioterapia y, recientemente, e) quimioterapia.

Recomendaciones para prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica en etapa T3 clínico

- Con expectativa de vida mayor a 10 años.
- Volumen tumoral bajo y glándula sin fijación.
- Comorbilidad (se excluyen aquellos pacientes con tres enfermedades sistémicas menores o una mayor).

Siempre se debe informar al paciente sobre la posibilidad de tratamiento adyuvante.

Guías de manejo para cáncer de próstata en estadio T3 (radioterapia)

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, estadio clínico según la AJCC 2003, T3-4 N0 M0, el tratamiento adyuvante con radioterapia proporciona mejoría en la sobrevida libre de recaída bioquímica. Desde mediados de los ochenta, se realizó dos abordajes para tratar de mejorar estos resultados, y son:

1. Combinar el tratamiento de radioterapia externa con su presión androgénica.
2. Utilizar la radioterapia conformacional en tres dimensiones para mejorar el control local, al incrementar la dosis enviada a la próstata.

La etapa clínica T3 por sí sola puede colocar al paciente en un grupo de riesgo alto, así como el encontrar un antígeno prostático específico mayor a 20 o una suma de Gleason entre siete y 10. Otros factores a considerar son: a) estado funcional; b) enfermedades concomitantes y c) edad del paciente.

El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo reducir el volumen tumoral, incrementar la apoptosis, mejorar el control locorregional y, por último, aumentar la sobrevida.

Existen cinco estudios aleatorios en los que se compara la administración de análogos LH-RH con o sin antiandrógenos más radioterapia *versus* radioterapia sola, iniciando dos meses antes de la radioterapia y manteniéndose entre dos a tres años después de ésta. En los estudios, los grupos beneficiados fueron los pacientes con suma de Gleason menor a siete y antígeno prostático específico menor a 10. En cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia, se encontró una mejoría en la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recaída bioquímica.

Si se considera la extensión extracapsular (T3a) y la invasión a las vesículas seminales (T3b), además de otros factores pronósticos adversos, como APE mayor a 20 y Gleason mayor a siete, es conveniente utilizar únicamente tratamiento sistémico (Nivel IV grado C).

Cabe mencionar las contraindicaciones absolutas del tratamiento con radioterapia como radiación pélvica previa, enfermedad inflamatoria intestinal activa, sonda Foley a permanencia y obesidad mórbida y relativas (capacidad vesical muy baja y diarrea grave crónica y obstrucción vesical que requiera de catéter suprapúbico).

El papel del bloqueo androgénico en etapa T3 de cáncer de próstata

El papel de la deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado:

1. Deprivación androgénica como radiosensibilizador: uso de deprivación androgénica durante un tiempo límite (tres meses), mientras el paciente recibe el tratamiento de radioterapia completo. Se incluye el uso de un antiandrógeno durante el primer mes del análogo LHRH para evitar el efecto de flama.
2. Deprivación androgénica (análogo LHRH) adyuvante a radioterapia: empleo de deprivación androgénica, iniciando dos meses antes de radioterapia y manteniéndolo por dos o tres años.
3. Deprivación androgénica: total (BAT), castración farmacológica o quirúrgica, o tratamiento antiandrógeno, en pacientes que por sus características (edad, riesgo, comorbilidad o rechazo de cirugía y radioterapia) lo reciben como tratamiento exclusivo.
4. Deprivación androgénica adyuvante a prostatectomía radical: en pacientes que se encuentren bordes, márgenes o vesículas seminales positivas a tumor. La administración será continua o intermitente. El inicio de la deprivación androgénica podrá ser temprana o tardía. La tendencia actual indica iniciarla en forma temprana, esto es, iniciarla de inmediato, ante la evidencia histopatológica de positividad en bordes, márgenes o vesícula seminales; sin embargo, en pacientes asintomáticos, con tumores bien diferenciados, con Gleason de menos de seis y esperanza de vida de menos de 10 años, el inicio podrá ser posterior y de acuerdo a la evolución.

Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, Versión 1, 2004.
2. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
3. Koch MO, *et al.* Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;164(3 pt 1):749-753.
4. Southwick C, *et al.* Prediction of postradical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999;162:1346-1351.
5. Ob WX, Kantoff PWW. Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step? *J Clin Oncol* 1999;17:3664-3675.
6. Pilepich MV, *et al.* Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long-term results of RTOG study 85-3 1. Presented at: American Society of Clinical Oncology 39th Annual Meeting, May 2003. Abstract 1530.
7. Bolla NT, *et al.* Improved survival with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *NEJM* 1997;337:295-300.
8. Bolla N, *et al.* Long term results with immediate androgen suppression and externals irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase 111 randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-108.
9. Bagley CM, *et al.* Adjuvant chemohormonal therapy for high-risk prostate cancer: ten-year results. *Cancer* 2002;94:2728-2732.
10. Pilepich MV, *et al.* Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;5:1243-1252.

Gaceta Mexicana de Oncología

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Las instrucciones para someter su manuscrito pueden ser vistos en la página web: 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 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, Directores. *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.

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. 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.