

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 5, NÚM. 3 MAYO-JUNIO 2006

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

Inmunoterapia como futuro del trasplante

J. Alejandro Madrigal

TOMA DE POSESIÓN

Mensaje del Dr. Gilberto Solorza en la Toma de posesión de la Presidencia del Consejo Mexicano de Oncología

Gilberto Solorza

ARTÍCULOS ORIGINALES

Inmunoterapia celular contra el cáncer

H. De La Peña y J.A. Madrigal

Metástasis cerebrales. Resultados de tratamiento y factores pronósticos

José Luís Ruiz Ovalle, Rebeca Gil García y Francisco Mario García Rodríguez

Cáncer papilar en quiste tirogloso

Francisco Mario García Rodríguez, Jorge Del Bosque Méndez, José Luis Ruiz Ovalle y Luis Jerónimo García Torres

Cáncer de canal anal. Experiencia con esquema de Nigro modificado

Rebeca Gil García, Francisco Mario García Rodríguez, Cristina Alvarado y José Luis Ruiz Ovalle

INFORMES DE CASOS

Schwannoma intratorácico dependiente de pleura visceral

Raúl Castellanos Alejandro, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba, Cynthia Idhaly Legorreta Chew, Alfonso Vázquez González y José Luis Ruiz Pier

Cáncer de mama y embarazo, reporte de un caso y revisión bibliográfica

José Luis Ruiz Pier, Raúl Castellanos Alejandro, Verónica Sosa-Pastor Delgado, Roberto Sánchez Medina, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba y Cynthia Idhaly Legorreta Chew

www.smeo.org.mx

<http://www.smeo.org.mx> PERIODICA-UNAM Indizada en IMBIOMED <http://www.imbiomed.com>



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2006-2007**

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Vicepresidente

DRA. PATRICIA CORTES ESTEBAN
Secretaria

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Tesorera

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ
Coordinador de capítulos

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Consejeros

MARICELA MELCHOR MELCHOR
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA
MÉXICO
Santander Núm. 93, Col.
Insurgentes Mixcoac
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director general:
Alejandro González Peña

Coordinador editorial:
Arturo Ledesma Cueto

Ejecutivo de ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Mayo - Junio 2006, Vol. 5 Núm. 3

EDITOR EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

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

EDITORES ASOCIADOS

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de 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. EDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

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

DR. 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 Zubiran"

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. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psico-oncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

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. 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. AIDA MOTA GARCÍA
Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATON
Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados Paliativos

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 5, NUMBER 3, MAY-JUNE 2006

EDITORIAL

- Immunotherapy as the Future for Transplants** 58
J. Alejandro Madrigal

CONSTITUTION OF THE PRESIDENT

- Message from Dr. Gilberto Solorza in his Arrival to the Presidency of the Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.** 60

ORIGINAL ARTICLES

- Cellular Immunotherapy Against Cancer** 61
H. De La Peña and J.A. Madrigal

- Brain Metastases. Outcome of Treatment and Prognostic factors** 65
José Luis Ruiz Ovalle, Rebeca Gil García and Francisco Mario García Rodríguez

- Papillary Carcinoma in Thyroglossal Cyst** 69
Francisco Mario García Rodríguez, Jorge Del Bosque Méndez, José Luis Ruiz Ovalle and Luis Jerónimo García Torres

- Anal Canal Cancer Experience with Modified Nigro Schedule** 74
Rebeca Gil García, Francisco Mario García Rodríguez, Cristina Alvarado and José Luis Ruiz Ovalle

CASES REPORT

- Intrathoracic Schwannoma Depending on Visceral Pleura** 77
Raúl Castellanos Alejandre, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba, Cynthia Idhaly Legorreta Chew, Alfonso Vázquez González and José Luis Ruiz Pier

- Breast Cancer and Pregnant, One Case Report and Review of Journals** 81
José Luis Ruiz Pier, Raúl Castellanos Alejandre, Verónica Sosa-Pastor Delgado, Roberto Sánchez Medina, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba and Cynthia Idhaly Legorreta Chew

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 5, NÚMERO 3, MAYO-JUNIO 2006

EDITORIAL

Inmunoterapia como futuro del trasplante

J. Alejandro Madrigal

58

TOMA DE POSESIÓN

Mensaje del Dr. Gilberto Solorza en la Toma de posesión de la Presidencia del Consejo Mexicano de Oncología

60

ARTÍCULOS ORIGINALES

Inmunoterapia celular contra el cáncer

H. De La Peña y J.A. Madrigal

61

Metástasis cerebrales. Resultados de tratamiento y factores pronósticos

José Luis Ruiz Ovalle, Rebeca Gil García y Francisco Mario García Rodríguez

65

Cáncer papilar en quiste tirogloso

Francisco Mario García Rodríguez, Jorge Del Bosque Méndez, José Luis Ruiz Ovalle y Luis Jerónimo García Torres

69

Cáncer de canal anal. Experiencia con esquema de Nigro modificado

Rebeca Gil García, Francisco Mario García Rodríguez, Cristina Alvarado y José Luis Ruiz Ovalle

74

INFORMES DE CASOS

Schwannoma intratorácico dependiente de pleura visceral

Raúl Castellanos Alejandre, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba, Cynthia Idhaly Legorreta Chew, Alfonso Vázquez González y José Luis Ruiz Pier

77

Cáncer de mama y embarazo, reporte de un caso y revisión bibliográfica

José Luis Ruiz Pier, Raúl Castellanos Alejandre, Verónica Sosa-Pastor Delgado, Roberto Sánchez Medina, Joel Humberto Santillán Ruvalcaba y Cynthia Idalhy Legorreta Chew

81

Inmunoterapia como futuro del trasplante

Immunotherapy as a future for transplants

J. Alejandro Madrigal

Actualmente el trasplante de órganos, tejidos y células puede curar enfermedades crónico degenerativas, enfermedades auto inmunes e incluso el mismo cáncer. Dentro del grupo de enfermedades que se pueden curar gracias al trasplante podemos incluir la falla cardiaca, falla renal, enfermedades del pulmón, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades hematopoyéticas benignas, malignas y muchos otros tumores agresivos. Cada una de estas enfermedades por sí solas representan un serio problema de salud pública con riesgos elevados de mortalidad; sus tratamientos representan un costo elevado para los pacientes y las instituciones de salud pública. En muchos casos, el trasplante es la única posibilidad de cura para estos pacientes y, afortunadamente, ha transformado la vida de muchísimos pacientes a nivel mundial. Desde el punto de vista económico, el trasplante ofrece un tratamiento con costo efectivo para los pacientes con estas enfermedades crónicas que de otra forma serían mortales.

El número de pacientes que se someten cada año a trasplantes incrementa anualmente. Sólo en Europa, por ejemplo, se estima que fueron transplantados más de 15,000 riñones, 5000 hígados y 2000 corazones durante el año 2001. Estos datos, aunque impresionantes en su realidad, no representan el número de pacientes a los que no se les pudo transplantar por diferentes razones. En Europa, cada año se diagnostican aproximadamente 50,000 pacientes con enfermedades hematopoyéticas malignas y benignas, que podrían ser beneficiados con trasplantes de Células Madre. Similarmente 45,000 pacientes están en lista de espera para un trasplante renal. La situación para trasplantes hepáticos y cardiacos es todavía más seria. Se estima que aproximadamente de 15 a 30% de los pacientes candidatos para trasplante cardiaco o hepático mueren antes de que puedan ser transplantados. El problema es serio, por un lado el número de pacientes que necesitan un trasplante de órganos o células incrementa anualmente, por el otro el número de donantes cae por debajo de estas necesidades, aun considerando el incremento significativo de donantes voluntarios en diferentes centros mundiales y el surgimiento reciente de bancos de cordón umbilical en numerosos países.

Si consideramos el trasplante de órganos, tejidos y células como cura, alternativa real y futura de muchas de las enfermedades comunes que nos afectan, debemos incrementar necesariamente las fuentes de obtención de estos elementos para la gran demanda de pacientes. La comunidad médica y

científica mundial reconoce al trasplante (en sus muy diversas formas) como uno de los tratamientos que han modificado y están transformando la vida de muchísimos pacientes. Estudios clínicos y de laboratorio en todo el mundo se llevan a cabo año tras año para estudiar uno de los fenómenos inmunológicos más básicos y a la vez complejos que intervienen en un trasplante: “**EI RECHAZO**”

El rechazo de órganos y la enfermedad de injerto contra huésped son sin duda las complicaciones más serias del trasplante. Aun a pesar de drogas inmunosupresoras potentes, el rechazo no sólo hace fracasar un gran número de trasplantes, sino que limita en gran medida el número de pacientes que se beneficiarían de un trasplante.

Si nos enfocamos en el trasplante de células madre, las limitaciones en su uso surgen del estrecho y delicado balance que existe entre riesgo y beneficio. Actualmente el trasplante de células madre tiene un alto riesgo implícito de mortalidad que en ocasiones sobrepasa el beneficio potencial que pudiera tener, por ejemplo, para pacientes con enfermedades autoinmunes no terminales; incluso su uso en enfermedades malignas se ve afectado por el alto índice de recurrencia, que puede ser tan alto como 30%, y las infecciones oportunistas y rechazo que ocurren hasta en un 20% de todos los casos transplantados. Si estas complicaciones pudieran ser controladas y reducidas con mayor exactitud, el trasplante de células madre podría extenderse a otras enfermedades que sin duda se beneficiarían. Por ejemplo, aunque se han dado algunos pasos importantes para extender el trasplante de células madre en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como diabetes juvenil-insulino dependiente, todavía existen limitaciones serias en este procedimiento que cuestionan su uso en otras patologías como lupus eritematoso o esclerosis múltiple donde la relación entre riesgo y beneficio puede ser cuestionable. Si pudiéramos disminuir este riesgo, sin duda que muchos pacientes se beneficiarían de este procedimiento. Las drogas inmunosupresoras han jugado un papel primordial en el trasplante actual y son un buen ejemplo de terapia conjunta que permite controlar mejor a los pacientes transplantados. Antes del descubrimiento de la ciclosporina por ejemplo, el trasplante de riñón era un procedimiento con muy alto riesgo, sólo permitido en casos de alta histocompatibilidad. Si no se hubiera “apostado” en el papel inmunosupresor de esta droga, no habría trasplantes efectivos que hoy por hoy benefician a una gran mayoría de pacientes.

El reto principal para un uso más extendido del trasplante

de células hematopoyéticas, es la reducción del riesgo de la enfermedad injerto contra huésped y sus complicaciones. En principio esto se podría lograr efectuando trasplantes con un grado excelente de histocompatibilidad entre el donante y el paciente. Sin embargo, incluso con más de diez millones de donantes voluntarios no emparentados en paneles internacionales, más el uso de otras fuentes de células madre como los bancos de cordón umbilical, encontrar un donante compatible para cada paciente es prácticamente imposible.

Por todo ello es necesario explorar y desarrollar métodos alternativos. Las estrategias están siendo enfocadas a entender procesos inmunológicos básicos pero críticos que influyen radicalmente en la aceptación o el rechazo de los trasplantes. Los componentes principales de estas estrategias incluyen:

- Definición de los mecanismos que desencadenan la enfermedad injerto contra huésped.
- Definición de variantes genéticas que dominan la inducción de respuestas contra el huésped.
- Definición de mecanismos que el mismo sistema inmune desarrolla para tolerar y regular respuestas (por ejemplo, células T reguladoras) que conllevan a protocolos de manipulación celular dirigidos a regular las respuestas inmunes.

El éxito en estas áreas proveerá mejoras no sólo para el trasplante de células madre, también para el trasplante de órganos sólidos, ya que éstos son habitualmente trasplantes alogénicos; el control de la enfermedad injerto contra huésped es análogo al control de rechazo de órganos. El mercado potencial para estrategias terapéuticas en estas áreas es inmenso y seguramente traerá beneficios importantes para la industria farmacéutica y de biotecnología a nivel mundial.

Proyectos como AlloStem, el cual tengo el placer y privilegio de dirigir, es un programa de investigación financiado por la Comisión Europea con el fin de controlar la recaída

de enfermedades tumorales y el control de complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de células madre. Uno de los objetivos principales del proyecto fue el agrupar y coordinar a 50 colaboradores de 29 grupos y centros eminentes de primer nivel en 19 países a nivel mundial. Objetivo que ha sido logrado y que ha impulsado el avance científico, colaboraciones internacionales y finalmente el impacto clínico a los pacientes. Estos objetivos sólo se logran con lazos estrechos de colaboración sólida y con financiamiento adecuado. AlloStem maneja un presupuesto de alrededor de 12 millones de euros y es de hecho el proyecto financiado más grande que haya sido otorgado hasta el momento en el área. Es definitivamente un proyecto ambicioso y ha sido parte de proyectos innovadores que están enfocados a marcar la pauta en el futuro de la inmunoterapia celular contra el cáncer y contra enfermedades infecciosas. Hoy en día el 70% de los cánceres en niños son curables y 1 de cada 1000 individuos en la población general es un sobreviviente de cáncer, cuando antes serían parte de la estadística de mortalidad por cáncer. Uno de estos proyectos financiados por AlloStem, es revisado y presentado por el Dr. Hugo De La Peña en esta edición con el título "Inmunoterapia Celular Contra El Cáncer". Los resultados son muy alentadores, el conocimiento científico se ha incrementado y es un orgullo ser parte de la historia en esta lucha contra enfermedades, ya sean crónicas o mortales, que nos afectan como especie humana.

www.allostem.org

Professor J. Alejandro Madrigal MD, PhD, DSc, FRCP, FRCPath
Director of Research and Professor of Haematology Anthony Nolan Research Institute and The Royal Free Hospital
email: a.madrigal@medsch.ucl.ac.uk Tel: (44) 20 7284 8315
FAX: (44) 20 7284 8331 WWW: www.anthonynolan.org.uk

Mensaje del Dr. Gilberto Solorza en la Toma de Posesión de la Presidencia del Consejo Mexicano de Oncología

Estimados colegas, a los noveles recién certificados por éste nuestro Consejo Mexicano de Oncología y al público en general, agradecemos su asistencia a esta ceremonia solemne de certificación y de recertificación, así como del cambio de mesa directiva.

Como primer acto, quiero hacer entrega de un reconocimiento a nuestro Presidente, quien realizó un excelente trabajo al frente de nuestro Consejo Mexicano de Oncología, Dr. Rolando Ocampo le Royal. Si bien es cierto que el Dr. Ocampo fue el capitán del barco, todos los que participaron en la mesa directiva contribuyeron a la culminación exitosa de este bienio.

Nuestro Consejo Mexicano de Oncología es uno de los más jóvenes, pues cuenta con sólo 15 años desde su formación, y 14 años desde la obtención de la idoneidad. Su trayectoria hasta el momento se ha mantenido incólume en sus funciones, ya que el procedimiento de certificación se ha realizado siempre con el excelente y desinteresado apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, de la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala y de nuestro entrañable amigo, Dr. Ramiro Jesús Sandoval, a quién por adelantado le doy las gracias por los siguientes años de colaboración.

Después de la excelente trayectoria, ya mencionada, de nuestro Consejo Mexicano de Oncología, con sus presidentes

y mesas directivas, es un gran reto continuar en este mismo sentido, con una meta a cumplir que no será nada fácil, pero a la cual les aseguré dedicaré todo mi esfuerzo.

Un objetivo importante es el exhortar a que nuestros compañeros oncólogos no sólo se certifiquen, sino también se recertifiquen, y lograr que en el futuro sean certificados y recertificados el cien por ciento de los oncólogos. Debemos insistir en la interacción con las diferentes instituciones de enseñanza en oncología, pues son precisamente sus egresados quienes acuden a la certificación y es precisamente esta comunicación la que a final de cuentas beneficiará a sus alumnos.

En este momento hago el compromiso con todos ustedes de continuar con el mismo empeño; escucharemos y analizaremos todas las sugerencias que nos hagan llegar los compañeros médicos oncólogos para lograr que cumplamos la meta más importante: la certificación y recertificación de todos nuestros oncólogos.

Espero que en el siguiente año pueda mostrarles los resultados.

Gracias

Dr. Gilberto Solorza Luna

Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

Inmunoterapia celular contra el cáncer

Cellular Immunotherapy Against Cancer

H. De La Peña,* J.A. Madrigal**

*The Anthony Nolan Research Institute, Royal Free Hospital, University College London, London, UK

**Professor J. A. Madrigal MD, PhD, DSc, FRCP, FRCPath Director of Research and Professor of Haematology Anthony Nolan Research Institute and The Royal Free Hospital email: a.madrigal@medsch.ucl.ac.uk Tel: (44) 20 7284 8315 FAX: (44) 20 7284 8331 www.anthonynolan.org.uk

Resumen

Los linfocitos T son de las células citotóxicas con mayor potencia en el sistema inmunitario adaptado. Pueden erradicar tumores primarios, metastásicos, relapsos tumorales y son capaces de curar enfermedades virales que serían mortales de otra manera. Por lo tanto, no sorprende que la activación y expansión de linfocitos T se haya convertido en una de las principales estrategias en inmunoterapia e inmunoterapia génica. Sin embargo, para producir un efecto clínico significativo en los pacientes, se requiere una cantidad suficiente de linfocitos T. Actualmente se cuenta con diferentes sistemas naturales y artificiales para activar y expandir los linfocitos T; desafortunadamente, algunos factores varían (como velocidad y potencia de la expansión, calidad de los linfocitos T generados, especificidad y la bioseguridad de los sistemas). Aún no se dispone de un sistema capaz de activar y expandir linfocitos T *ex vivo* (inmunoterapia pasiva o adoptiva) e *in vivo* (inmunoterapia activa). Por lo tanto, mediante nanotecnología se ha desarrollado un nuevo sistema artificial de células presentadoras de antígenos, a los que es posible rastrear *in vivo* y que tienen blancos *in vivo*. Estas células artificiales son capaces de activar y expandir linfocitos T antígeno específicos en mayor grado que los métodos estándar actuales. Los linfocitos T así generados expresan fenotipos relevantes y son completamente funcionales; desgranulan y producen citocinas cuando son estimulados específicamente. Se han establecido las condiciones óptimas para la construcción de un sistema artificial de células presentadoras de antígenos, lo cual conlleva mejor estrategia y control; es decir, la nanotecnología tiene un potencial enorme en el tratamiento de cáncer y en la inmunoterapia activa y pasiva.

Summary

T cells are one of the most powerful cytotoxic cells in the human adaptive immune system. They are able to eradicate some primary, metastatic, relapsed tumours, and they have the potential to cure some viral infections that, otherwise, would be fatal. Not surprisingly, the activation and expansion of T cells has become one of the main strategies for immunotherapy and immune gene therapy. Enough T cells numbers, however, are required to deliver a significant clinical impact in patients. Nowadays several natural and artificial systems exist to accomplish T cell activation and expansion. Factors such as potency, speed of expansion, quality of the T cells generated, specificity and biosafety, vary among these models. We do not have yet a system capable of both ex-vivo (Adoptive Immunotherapy) and in-vivo (Active Immunotherapy) for T cell activation and expansion. Therefore using nanotechnology, we have developed a novel artificial targeted and traceable in-vivo APC system, capable of activating and expanding antigen specific T cells in a better way than standard methods. Expanded T cells are phenotypically relevant and fully functional: they degranulate and produce cytokines on specific challenge. We have established optimal conditions for an efficient artificial APC, which embodies a controllable and superior approach with enormous potential for cancer nanotechnology and T cell adoptive and active immunotherapy.

Los linfocitos o células T, son las células aniquiladoras y asesinas más potentes del sistema inmunitario adaptado en el cuerpo humano. Estas células son capaces de erradicar tumores primarios, metastásicos y recidivas tumorales. Los linfocitos T no sólo pueden curar a pacientes con enfermedades malignas cuando incluso la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia han fallado, sino también son capaces de proteger contra infecciones virales que de otra forma serían mortales.

Correspondencia: Professor J. A. Madrigal, Anthony Nolan Research Institute, Pond St, The Royal Free Hospital, Hampstead NW3 2QG, UK

Por lo tanto, no es de sorprender que la activación y proliferación de células T se hayan convertido en una de las estrategias más importantes en inmunoterapia e inmunoterapia génica. Desafortunadamente, el número de células T específicas contra tumores y virus en pacientes, aun en individuos sanos, no es muy grande. Por ende, es necesario que estas células proliferen para producir un impacto clínico en los pacientes. Esta activación y multiplicación de células T constituyen precisamente una de las armas más potentes que la inmunoterapia puede ofrecer a los pacientes. Hoy se cuenta con diversas estrategias para activar y multiplicar linfocitos T. Las

células presentadoras de antígenos (entre las que destacan las dendríticas por potencia e importancia) son las que activan, instituyen y promueven la proliferación de linfocitos T en el cuerpo humano.¹ Desgraciadamente *in-vivo*, los tumores y los virus han desarrollado estrategias de evasión y supresión inmunológica dirigidas a las células presentadoras de antígenos y a las células T, lo cual ocasiona un desequilibrio crucial que provoca deficiencia general en la instalación de la respuesta inmunitaria y, en consecuencia, los tumores pueden eludirlo o se produce crecimiento tumoral y diseminación de patógenos. La manera tradicional de activar y multiplicar células T consiste en utilizar células presentadoras de antígenos (CPA)² *ex vivo*, provenientes de donadores o, en ocasiones, del mismo paciente. Desafortunadamente, este procedimiento resulta muy costoso, ya que el cultivo de CPA requiere altas concentraciones de cócteles de citocinas, largo tiempo para que se desarrollen y maduren, para después usarlas para la proliferación celular, que aunque eficaz, resulta impredecible, pues el número y la calidad de las CPA es siempre diferente. Es por ello que la inmunoterapia ha desarrollado métodos artificiales para «brincar» o «puentear» a las células presentadoras de antígenos y activar células T de formas distintas y más eficaces (ver a continuación). La inmunoterapia se divide en dos ramas importantes: pasiva y activa. La primera se basa en la activación y proliferación de células T específicas *fuera* del cuerpo, para después, una vez que se ha obtenido la cantidad suficiente, regresarlas al paciente en forma de trasfusión. Estos linfocitos T suelen proceder de donadores, pero en ocasiones se activan y multiplican *ex vivo* las células del mismo paciente, para luego realizar una autotrasfusión. Esta es una decisión crucial y escoger entre células propias o donadoras depende de varios factores: las células de donador (infusión de linfocitos donador o DLI) son perfectamente capaces de curar a pacientes³ con ciertos tipos de leucemia;^{4,6} sin embargo, a pesar de este efecto curativo, se corre el riesgo de provocar GvHD o enfermedad injerto contra huésped, aunque se hayan realizado pruebas de compatibilidad de HLA entre paciente y donador. Hoy, la infusión de células T donadoras se hace de manera antígeno específica⁷⁻⁸ para reducir la incidencia de GvHD; a pesar de ello, las células antígeno específicas pueden provocar reacción cruzada contra el huésped en ciertas ocasiones y de todas formas ocasionan GvHD⁹⁻¹⁰ (aunque el riesgo es mucho menor). Si el donador y el huésped tienen compatibilidad de HLA parcial o total, no sólo disminuye la probabilidad de desarrollar GvHD, sino que también se reduce la probabilidad de que el sistema inmunitario del paciente elimine las células donadoras, lo que da tiempo a los linfocitos T donadores de injertarse como parte del sistema inmunitario del paciente, con lo que logran la oportunidad de actuar, erradicar células malignas y producir memoria inmunológica. Escoger células propias para ser activadas y multiplicadas resulta lógico e ideal, pues se elimina la posibilidad de ocasionar GvHD y se anula la posibilidad de que sean rechazadas después de la

infusión. Desafortunadamente, no siempre es posible activar y cultivar células del propio paciente. Como ya se dijo, tumores y virus desarrollan mecanismos de evasión y supresión inmunológica; uno de esos mecanismos es la producción de citocinas supresoras¹¹⁻¹⁴ (IL-10 y TGF- β , entre otras), las cuales causan anergia e incluso aniquilación de células T antígeno específicas. Por lo tanto, algunos pacientes no tienen en su cuerpo las células que podrían ser activadas y multiplicadas, ya que fueron eliminadas del repertorio inmunológico. Es muy probable que, por esa misma razón, algunos pacientes desarrollan cáncer en primer lugar. Las células T reguladoras (T reg), son células del propio sistema inmunitario que se encargan de anular respuestas autoinmunitarias o disminuir respuestas inmunitarias normales para evitar que se salgan de control. Por medio de secreción de citocinas y de presentación antigénica inadecuada, los tumores producen T reg, las cuales se encargan de «defender» al tumor de la respuesta inmunitaria dirigida en su contra.¹⁵ Estos T reg provocan anergia de linfocitos T anti tumorales, por lo que en ciertos pacientes sí es posible encontrar y detectar células antitumorales por medio del uso de tetrámeros fluorescentes¹⁶ (complejos de MHC con péptidos específicos usados para la detección de células antígeno específicas); lo malo es que, a causa de la anergia, estas células simplemente no funcionan. Es por ello que en pacientes con células T anergizadas o eliminadas, los linfocitos T provenientes de donadores son la única opción. Pero hay pacientes que padecen tumores que crean otro tipo de estrategias de evasión inmunológica. Estas neoplasias simplemente desactivan el mecanismo de presentación antigénica en las células afectadas. Virus y tumores disminuyen o anulan totalmente la producción de moléculas de MHC en las células afectadas;^{17,18} al no haber síntesis de moléculas de MHC, no puede haber presentación de antígenos y, en tal caso, resulta imposible montar respuestas inmunitarias. El tumor se vuelve literalmente invisible para el sistema inmunitario y, por tanto, el paciente desarrolla cáncer. A pesar de ello, las células T están «intactas», las células T precursoras contra el tumor no han sido anergizadas ni eliminadas. En este tipo de pacientes sí es posible utilizar células propias para la activación y proliferación de células T. No sólo se pueden usar las células del propio paciente, sino que se puede recurrir a un instrumento inmunoterapéutico incluso más poderoso y mejor indicado: la inmunoterapia activa. Esta última también tiene como objeto activar y multiplicar linfocitos T antígeno específicos, pero en vez de hacerlo fuera del paciente, lo hace *dentro* del mismo. Activar células T dentro del paciente tiene una gran y principal ventaja: cuando las células T se cultivan fuera del cuerpo, por mecanismos no del todo bien entendidos, las células T, a pesar de ser funcionales por cierto tiempo, mueren rápido después de ser infundidas en los pacientes (aunque las células provengan del propio paciente). Mientras más tiempo pasen las células fuera del cuerpo en cultivo, más rápido mueren al ser reintroducidas al cuerpo; por lo tanto, cuando las células del paciente puedan ser usadas

para montar la respuesta inmunitaria contra tumores y virus, la inmunoterapia activa es la elección. Se evita rechazo contra el huésped, rechazo contra las células activadas y multiplicadas, se evita la muerte celular posterior a la infusión y se logran respuestas inmunitarias duraderas. Hoy, las estrategias para activar y multiplicar células T dentro del cuerpo se basan en la vacunación de pacientes con péptidos o antígenos tumorales, ADN o ARN con la secuencia de estos péptidos, entre otras. Algunas de estas estrategias han producido regresión tumoral clínicamente medible en ciertos pacientes.¹⁹⁻²¹ Desgraciadamente, algunas de estas estrategias también han provocado aceleración tumoral, ya que en ocasiones se refuerza a las células T reguladoras en vez de generar células aniquiladoras. Este efecto opuesto se debe a la falta de señales de alarma o señales coestimuladoras que son esenciales para montar respuestas citotóxicas. Hay mucho que estudiar todavía sobre el montaje de respuestas inmunitarias contra tumores; sin embargo, lo mejor para montar estas respuestas inmunitarias es el empleo de las células mejor equipadas para hacerlo (CPA). Desafortunadamente, como ya se dijo, en ocasiones las CPA dentro del cuerpo han sido afectadas directamente por los mecanismos de evasión y supresión inmunológica que los tumores y virus poseen. Normalmente se utilizan células presentadoras de antígenos para lograr la proliferación fuera del cuerpo; más aún, también hay células presentadoras de antígenos *artificiales*²² para lograr la multiplicación de células T fuera del cuerpo;^{23,24} sin embargo, hasta el momento, no se cuenta con ninguna célula presentadora de antígenos artificial para lograrlo dentro (*in-vivo*). Es por ello que nuestro grupo en el Anthony Nolan, utilizamos **Nanotech**der células T antígeno específicas contra tumores y virus *in-vivo*. La Nanotech = 100 nanómetros, se encuentra en la escala de virus humanos como el adenovirus o de estructuras 50 veces más pequeñas que cualquier célula promedio normal del cuerpo humano. Para que una estrategia oncológica sea considerada como **Nanotech** blanco dentro del cuerpo debe tener la capacidad de producir un efecto clínico importante. Tomando todos estos criterios, hemos construido una célula presentadora de antígenos artificial **nanotech**os T antígeno específicos y a las células presentadoras de antígenos naturales en el cuerpo, logrando así montar respuestas inmunes importantes. El Anthony Nolan Institute se especializa (entre otras cosas) en el trasplante de médula ósea, por lo tanto hemos tomado como principio de prueba la respuesta inmunitaria contra el citomegalovirus, causante del 20% de las muertes postransplante. En el futuro inmediato probaremos con modelos y antígenos tumorales también,²⁵⁻²⁶ los cuales han sido aprobados para uso en humanos, ya que no son tóxicos, son biodegradables, pueden ser creados en diversas nanoescalas y son seguros en cuanto a su farmacocinética y comportamiento *in-vivo*.^{27,29} Hemos cubierto estos nanoinmunoliposomas con complejos MHC/péptido de clase I y con un específico y selecto grupo de moléculas coestimuladoras tempranas (ICAM-1, CD28 y CD27), 29-31 tardías

(41-BB)^{32,33} y de supervivencia (CD40L) para las células T. Los inmunoliposomas llevan en su interior esferas diminutas llamadas «spios» (siglas en inglés de super para-magnetic iron oxide nano particles).^{34,35,36} Estas esferas tienen 13 nanómetros de diámetro y son visibles solamente por resonancia magnética nuclear, lo que informa sobre su localización y destino final dentro del cuerpo. Estas esferas son superparamagnéticas, lo que también permite aplicar un campo magnético externo y dirigir las o retenerlas en ciertos lugares del cuerpo donde sean más requeridas, por ejemplo en el sitio tumoral. Este sistema artificial se genera en menos de 48 h y permanece estable al menos 7 días (máximo 14), dependiendo de la composición superficial de los liposomas. Estamos trabajando en modelos *in-vivo* para validar la aplicabilidad del sistema; sin embargo, hemos establecido un sistema artificial superior a los actuales que conlleva una potente y controlable estrategia y plataforma con inmenso potencial para la inmunoterapia activa y para la nanotecnología contra el cáncer.

Sin embargo, es importante recordar que la posibilidad de lograr activación y proliferación *in-vivo* de células T no significa necesariamente que las células tumorales serán eliminadas, ni que se abatirá la tolerancia tumoral. Este ejército de células listas para atacar tumores puede encontrarse con T reg que protegen al tumor, con citocinas inmunosupresoras o, simplemente, hallar un tumor que ha eliminado la presentación antigénica mediante la eliminación de los genes que codifican las moléculas de HLA en el genoma de las células enfermas. Por lo tanto, la inmunoterapia activa no siempre será suficiente para curar a la mayoría de los pacientes oncológicos. Lo que sí es un hecho, es que cuando se abate la tolerancia tumoral, la neoplasia es eliminada y los pacientes se curan, se debe a un proceso correcto de activación y proliferación de células T por alguno de estos métodos. En un futuro próximo, estas CPA artificiales también podrán eliminar las T reg *in-vivo* y erradicar tumores de manera más satisfactoria. Para el futuro de la inmunoterapia activa también se contempla la activación de células T de clase II (CD4s), que son indispensables y fundamentales para toda respuesta inmunitaria adaptada. La inmunoterapia celular contra el cáncer también incluye la transfección génica de linfocitos T con receptores específicos contra antígenos tumorales. Cada vez aumenta más el número de células T quiméricas creadas, que son linfocitos T manipulados genéticamente para resistir el efecto de citocinas supresoras y atacar células blanco con o sin expresión de moléculas de MHC; esto representa una ventaja enorme, ya que la restricción por HLA pasa a segundo plano. Actualmente se progresa a grandes pasos en la inmunoterapia celular contra el cáncer, que constituye una de las armas más importantes contra el cáncer e infecciones virales mortales en el cuerpo humano.

Bibliografía

1. Guernonprez, P., et al., Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2002. 20: p. 621-67.
2. Cerundolo, V., I.F. Hermans, and M. Sallio, Dendritic cells: a journey from laboratory to clinic. *Nat Immunol*, 2004. 5(1): p. 7-10.
3. Drobyski, W.R., et al., Salvage immunotherapy using donor leukocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: efficacy and toxicity of a defined T-cell dose. *Blood*, 1993. 82(8): p. 2310-8.
4. Kolb, H.J., et al., Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*, 1990. 76(12): p. 2462-5.
5. Mackinnon, S., et al., Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*, 1995. 86(4): p. 1261-8.
6. Peggs, K.S. and S. Mackinnon, Adoptive cellular therapy: a therapeutic reality? *Hematology*, 2002. 7(3): p. 127-36.
7. Cobbold, M., et al., Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers. *J Exp Med*, 2005. 202(3): p. 379-86.
8. Peggs, K.S., et al., Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *Lancet*, 2003. 362(9393): p. 1375-7.
9. Selin, L.K. and R.M. Welsh, Plasticity of T cell memory responses to viruses. *Immunity*, 2004. 20(1): p. 5-16.
10. Selin, L.K., et al., CD8 memory T cells: cross-reactivity and heterologous immunity. *Semin Immunol*, 2004. 16(5): p. 335-47.
11. Bollard, C.M., et al., Adapting a transforming growth factor beta-related tumor protection strategy to enhance antitumor immunity. *Blood*, 2002. 99(9): p. 3179-87.
12. Krasagakis, K., et al., Elevated plasma levels of transforming growth factor (TGF)-beta1 and TGF-beta2 in patients with disseminated malignant melanoma. *Br J Cancer*, 1998. 77(9): p. 1492-4.
13. Steinbrink, K., et al., Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8(+)T cells resulting in a failure to lyse tumor cells. *Blood*, 1999. 93(5): p. 1634-42.
14. Cortes, J.E., et al., Serum levels of interleukin-10 in patients with diffuse large cell lymphoma: lack of correlation with prognosis. *Blood*, 1995. 85(9): p. 2516-20.
15. Golgher, D., et al., Depletion of CD25+ regulatory cells uncovers immune responses to shared murine tumor rejection antigens. *Eur J Immunol*, 2002. 32(11): p. 3267-75.
16. Burrows, S.R., et al., Peptide-MHC class I tetrameric complexes display exquisite ligand specificity. *J Immunol*, 2000. 165(11): p. 6229-34.
17. Garrido, F., et al., Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today*, 1997. 18(2): p. 89-95.
18. Garrido, F. and I. Algarra, MHC antigens and tumor escape from immune surveillance. *Adv Cancer Res*, 2001. 83: p. 117-58.
19. Lee, K.H., et al., Increased vaccine-specific T cell frequency after peptide-based vaccination correlates with increased susceptibility to in vitro stimulation but does not lead to tumor regression. *J Immunol*, 1999. 163(11): p. 6292-300.
20. Monsurro, V., et al., Functional heterogeneity of vaccine-induced CD8(+) T cells. *J Immunol*, 2002. 168(11): p. 5933-42.
21. Pinilla-Ibarz, J., et al., Vaccination of patients with chronic myelogenous leukemia with bcr-abl oncogene breakpoint fusion peptides generates specific immune responses. *Blood*, 2000. 95(5): p. 1781-7.
22. Kim, J.V., et al., The ABCs of artificial antigen presentation. *Nat Biotechnol*, 2004. 22(4): p. 403-10.
23. Oelke, M., et al., Artificial antigen-presenting cells: artificial solutions for real diseases. *Trends Mol Med*, 2005. 11(9): p. 412-20.
24. Prakken, B., et al., Artificial antigen-presenting cells as a tool to exploit the immune 'synapse'. *Nat Med*, 2000. 6(12): p. 1406-10.
25. Maruyama, K., PEG-immunoliposome. *Biosci Rep*, 2002. 22(2): p. 251-66.
26. Allen, T.M., Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(10): p. 750-63.
27. Pastorino, F., et al., Doxorubicin-loaded Fab' fragments of anti-disialoganglioside immunoliposomes selectively inhibit the growth and dissemination of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Res*, 2003. 63(1): p. 86-92.
28. Iden, D.L. and T.M. Allen, In vitro and in vivo comparison of immunoliposomes made by conventional coupling techniques with those made by a new post-insertion approach. *Biochim Biophys Acta*, 2001. 1513(2): p. 207-16.
29. Sedwick, C.E., et al., TCR, LFA-1, and CD28 play unique and complementary roles in signaling T cell cytoskeletal reorganization. *J Immunol*, 1999. 162(3): p. 1367-75.
30. Hendriks, J., Y. Xiao, and J. Borst, CD27 promotes survival of activated T cells and complements CD28 in generation and establishment of the effector T cell pool. *J Exp Med*, 2003. 198(9): p. 1369-80.
31. Bertram, E.M., et al., A switch in costimulation from CD28 to 4-1BB during primary versus secondary CD8 T cell response to influenza in vivo. *J Immunol*, 2004. 172(2): p. 981-8.
32. Croft, M., Costimulation of T cells by OX40, 4-1BB, and CD27. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003. 14(3-4): p. 265-73.
33. Kim, Y.J., et al., Human 4-1BB regulates CD28 co-stimulation to promote Th1 cell responses. *Eur J Immunol*, 1998. 28(3): p. 881-90.
34. Martina, M.S., et al., Generation of superparamagnetic liposomes revealed as highly efficient MRI contrast agents for in vivo imaging. *J Am Chem Soc*, 2005. 127(30): p. 10676-85.
35. Bulte, J.W. and M. De Cuyper, Magnetoliposomes as contrast agents. *Methods Enzymol*, 2003. 373: p. 175-98.
36. Bulte, J.W., et al., Short- vs. long-circulating magnetoliposomes as bone marrow-seeking MR contrast agents. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 9(2): p. 329-35.

Metástasis cerebrales. Resultados de tratamiento y factores pronósticos

Brain metastases. Outcome of treatment and prognostic factors

Dr. José Luís Ruiz Ovalle,* Dra. Rebeca Gil García,** Dr. Francisco Mario García Rodríguez,†

*Médico Residente de Tercer Año en Cirugía Oncológica, Hospital Juárez de México. **Radiooncóloga, Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México. †Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

Resumen

Introducción. Las metástasis cerebrales constituyen la complicación neurológica más frecuente del cáncer. Conforme mejoren los tratamientos sistémicos y se prolongue la supervivencia, su incidencia aumentará. En la bibliografía internacional el primer generador de metástasis cerebrales es el cáncer pulmonar; en México no es así, lo que puede explicar una evolución diferente. En general, las metástasis cerebrales tienen mal pronóstico. La radioterapia a todo el cerebro sigue siendo la base del tratamiento. Se han identificado factores pronósticos que afectan la supervivencia de estos pacientes.

Objetivo. Describir el cuadro clínico, el tratamiento y los resultados obtenidos en pacientes con metástasis cerebrales, en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México, así como identificar factores pronósticos.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, número de lesiones, estado del tumor primario al momento del diagnóstico, sincronía o asincronía de las metástasis, cirugía inicial o radioterapia, respuesta al tratamiento, histología y supervivencia.

Resultados. Se incluyeron a 63 pacientes, 73% de género femenino, con edad promedio de 48 años. El tratamiento fue con base en radioterapia total a cerebro, con sobredosis en algunos casos. Los primarios más frecuentes fueron cáncer de mama y, en segundo lugar, de pulmón. La supervivencia al año fue de 33% y a los 2 años de 22 por ciento.

Conclusiones. Los principales factores que influyen en la supervivencia son: control de primario, lesión única y respuesta a la radioterapia. Los tumores que inician como enfermedad local desarrollan metástasis después del cuarto año, mientras que los de etapa IV lo hacen durante el primer año y tienen mejor pronóstico los primeros.

Abstract

Background: *Metastases to the Central Nervous System are the most frequent neurological complication related to cancer. As systemic treatments become more and more effective—even in advanced stages—survival and incidence of cerebral metastases will increase. Although lung cancer is the leading tumor sending metastases to the brain in world literature, its incidence in México is quite different; this may explain its different evolution. In general, brain metastases have a poor prognosis. Whole brain radiotherapy remains the standard of treatment.*

Objective: *To describe the clinical presentation, treatment and outcomes in our patients at the Oncology Unit of the Hospital Juárez in Mexico City; and to recognize prognostic factors.*

Patients and methods: *This is a retrospective trial. The studied variables included gender, age, number of lesions, stage of disease at diagnosis, synchronous or asynchronous lesions, initial surgery or radiotherapy, response to treatment, histology and survival.*

Results: *We studied 63 patients. Seventy three per cent were female and average age was 48 years. Main treatment modality was whole brain radiotherapy with boost in some selected cases. Breast cancer was the main source of CNS metastases, followed by lung cancer. Overall survival was 33% at one year and 22% at 2 years.*

Conclusions: *Major factors affecting survival in brain metastases patients are: primary tumor control, isolated lesions, response to radiotherapy. When primary tumor was diagnosed as local disease, the time elapsed from diagnosis to metastasis was of 4 years. Those which presented clinical stage IV, developed brain metastasis during the first year during follow-up. Primary tumors have better prognosis.*

Introducción

Las lesiones metastásicas en el sistema nervioso central (SNC) son un tipo de complicación común en los pacientes oncológicos e incrementan su morbimortalidad de forma importante. En adultos, las metástasis cerebrales son el tumor más frecuente del SNC, superando de 5 a 10 veces a los primarios de ese

sitio.^{1,2} Esta entidad afecta de 10 a 30% de los pacientes con cáncer y el tumor que con mayor frecuencia las genera es el cáncer de pulmón, seguido por cáncer de mama, melanoma, cáncer colorectal, cáncer renal y primario no conocido.^{3,4} La vía más común para su desarrollo es la hematogena. El 80% de lesiones se localiza en los hemisferios de la corteza, 15% en el cerebelo y 5% en el tallo.^{4,5} El pronóstico es malo, con supervivencia media de 4 meses después de recibir radioterapia a todo el cerebro,^{6,7} aunque a veces influyen diversos factores pronósticos y la supervivencia puede variar

Correspondencia: Dr. Francisco Mario García Rodríguez, Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, México D. F. Tel. 57-47-75-60, ext. 254 FAX 55-64-62-83

en relación con éstos. Los factores de mejor pronóstico de supervivencia son nivel de actividad (escala de Karnofsky), edad menor a 65 años, control del primario, inexistencia de metástasis extracraneales, histología favorable y lesiones solitarias.^{5,8} Gaspar propuso una clasificación en 3 clases de pacientes con base en el análisis de diversas variables de dichos factores pronósticos:⁹

CLASE I: Karnofsky de 70% o más, buen control del primario, edad menor que 65 años, inexistencia de lesiones extracraneales. Supervivencia promedio de 7 meses.

CLASE II: Karnofsky que 70% o más, primario no controlado, edad mayor a 65 años, metástasis extracraneales concomitantes. Supervivencia promedio de 4.2 meses.

CLASE III: Karnofsky menor de 70%. Supervivencia promedio de 2.3 meses.

Es indudable que las metástasis cerebrales pueden ocasionar grave deterioro de la función neurocognitiva, por lo que en varios casos, los principales objetivos del tratamiento no serán tanto curar, sino mejorar la función neurológica en el tiempo que sobrevivan los o las pacientes; debido a lo anterior, la selección del método de tratamiento dependerá del sitio de ubicación del primario y de los demás factores pronósticos. Es necesario considerar que el tratamiento debe ser multidisciplinario y la posibilidad de elegir una o varias de las alternativas terapéuticas, como cirugía, radiocirugía, radioterapia y quimioterapia, según las características de los o las pacientes.^{10, 11, 12, 13}

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales, tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México durante el periodo de enero del 2001 a diciembre del 2004. Se eliminaron los expedientes con datos incompletos. Un número importante de pacientes no llegó a completar el tratamiento y, por tanto, se les excluyó del estudio.

Variables. Se determinaron edad, sexo, características histológicas, etapa clínica al diagnóstico definiéndolo como local, localmente avanzado y sistémico o metastático, tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de la metástasis, número de metástasis y su localización (supra o infratentorial), síntomas iniciales, estado del primario al diagnóstico de la metástasis (controlado, no controlado o no valorable) y supervivencia.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y longitudinal, con estadística descriptiva y análisis de una sola variable.

Resultados

Durante el periodo de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2004 se trataron a 63 pacientes con metástasis cerebrales que

cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. El 73% (46 casos) correspondió a pacientes de género femenino y la edad promedio del grupo fue de 48 años (rango de 17 a 77 años), con 76.2% de pacientes menores de 60 años. El 51% de los varones era de menores de 50 años y el 34% de menores de 30. El diagnóstico más frecuente fue carcinoma de mama (34.9%), seguido de cánceres de pulmón (11.1%), testículo (9.5%) y riñón (9.5%). En las mujeres, el 47.8% de los tumores fueron primarios de mama, seguidos de pulmón y cáncer cervicouterino, mientras que en los varones, el principal diagnóstico fue tumor germinal de testículo distinto de seminoma (35.3%), seguido en frecuencia por cáncer de pulmón, melanoma, neoplasia renal, cáncer prostático y primario desconocido. Veinticuatro casos se presentaron con enfermedad sistémica al diagnóstico (38.1%), 16 con enfermedad local avanzada (25.4%), 6 con enfermedad local (9.5%) no avanzada y 17 casos no fueron clasificables de inicio (27%). En 23.8% de los casos, la metástasis cerebral fue diagnosticada sincrónicamente con el primario y el 50.8% de pacientes presentaron metástasis en el primer año del diagnóstico. Once pacientes se presentaron durante el seguimiento en el segundo año, 9 al tercero y 11, 4 años o más. Cuarenta lesiones fueron múltiples, 23 únicas y de éstas sólo en 7 (30%) casos se practicó resección quirúrgica, supratentorial en todos los pacientes; cada una de estas lesiones fue la primera manifestación de la neoplasia y posteriormente se determinó el sitio primario. Los principales síntomas fueron: cefalea (63.5%), déficit neurológico motor, sensitivo o mixto en 35 casos (55.6%), náusea y vómito en 14 (22.2%) y crisis convulsivas en 8 (12.7%).

Todos los pacientes fueron atendidos inicialmente como urgencia médica, con medidas antiedema consistentes en administración de esteroides, soluciones hipertónicas anticonvulsivantes y diuréticos. En todos los casos se diagnosticó enfermedad metastásica mediante tomografía computarizada de cerebro o resonancia magnética nuclear. Siete pacientes fueron llevados de inicio a cirugía, ya que no se tenía diagnóstico de otro primario fuera del SNC y se consideró que eran primarios de SNC porque las lesiones fueron únicas en este subgrupo. Los demás pacientes – 56 casos – recibieron radioterapia de inicio, con la técnica de cobertura de todo el encéfalo, con campos opuestos en Co 60, y recibieron dosis total de 4,000 cGy, en 16 sesiones de 250 cGy cada una. Cuando únicamente se encontraron una o dos lesiones, se aplicó sobredosis al área macroscópica inicial, según su tamaño, de 1000 a 2000 cGy, en 4 a 8 sesiones con campo reducido. Los operados inicialmente recibieron el mismo esquema terapéutico una vez recuperados de la intervención quirúrgica.

En 37 pacientes (58.7%) se obtuvo una respuesta completa; sin embargo, 41.3% continuó con déficit neurológico, 5 pacientes tuvieron respuesta parcial y 21 padecían enfermedad estable sin respuesta. La vigilancia tuvo un rango de 0 a 31 meses. Cuarenta y tres pacientes fallecieron, todos con actividad tumoral sistémica, pero 22 no sufrían enfermedad

cerebral al momento de morir, en tanto que 21 tenían metástasis cerebrales persistentes; 31% (19 casos) de los pacientes continúan vivos, aunque la mitad de este grupo presenta actividad tumoral extracerebral y sigue algún tipo de tratamiento paliativo, principalmente hormonoterapia o quimioterapia.

Al diagnóstico, se hallaron metástasis procedentes de carcinoma pulmonar en 71% de los casos, mientras que las producidas por cáncer de mama se presentaron entre el segundo y el cuarto año de vigilancia; las originadas en testículo tardaron entre 7 y 12 meses en manifestarse y las enviadas por carcinoma cervicouterino se diagnosticaron después de 4 años ($p=0.003$). Las respuestas completas analizadas por sitio del tumor original fueron mayores por cáncer de mama (77.3%); luego siguieron las de cáncer testicular (66.7%), melanoma maligno (50%) y cáncer de pulmón (42%). Los tumores con mayor vigilancia fueron los de mama, pulmón y testículo. Al final del seguimiento, los tumores primarios desconocidos y los de colon, pulmón y testículo ocasionaron la mayor mortalidad, los primeros de 100% y los segundos de 80%, siendo éstos diseminados desde su diagnóstico. Cuando los tumores primarios tuvieron una presentación local, el tiempo para la generación de metástasis cerebrales varió entre 2 y 4 años; los locales avanzados lo hacen durante los primeros 2 años. A diferencia de los pacientes con enfermedad sistémica de inicio, el 80% falleció. Al momento del corte, el 70% de los no clasificables murió; por otra parte, de los que padecían enfermedad local y tuvieron mayor tiempo hasta la metástasis, el 50% continuaba vivo, aunque el 33% aún tenía enfermedad metastásica en otros sitios.

La supervivencia a un año fue de 36% y a dos años del 22%, siendo ligeramente mayor para el sexo femenino, aunque con una diferencia no estadísticamente significativa (LogRank.33 $p=0.5651$). Los/las pacientes que aún vivían a los 12 meses de vigilancia padecían cáncer de mama (42%), germinal de testículo (18%) y de pulmón (16%). A 24 meses, sobrevivió el 10% de las pacientes con cáncer de mama, 18% de quienes tenían tumor testicular y 16% de los que sufrían neoplasia pulmonar (Log Rank 5.71, $p=0.1266$). A mayor tiempo entre el diagnóstico del primario y la metástasis cerebral, mayor es la supervivencia (81% para los diagnosticados a más de 4 años del primario, en comparación con 18% de quienes fueron diagnosticados simultáneamente con el primario). En los casos de tumor localizado, la supervivencia es del 50%, de 18% para los de enfermedad localmente avanzada y de 20% para los que tenían metástasis desde el inicio. En relación con la respuesta al tratamiento, en los pacientes que tienen una respuesta completa de la metástasis, la supervivencia a dos años es del 35%. Los pacientes que tuvieron respuesta parcial, no la tuvieron o la respuesta fue no valorable, fallecieron todos antes de los 12 meses (Log Rank 47.61, $p=0.0000$). En aquellos pacientes con metástasis única, es del 42%, en comparación con 18% de los que sufrían metástasis múltiples; la supervivencia a 24 meses de estos últimos fue de 36% y en quienes tenían varias

fue de 18%. Por último, de los 7 casos llevados a cirugía por lesión única sin diagnóstico de primario, 40% pertenecen al grupo de supervivencia óptima a 24 meses.

Comentarios

Por la alta incidencia de cáncer de mama que, además, se descubre en nuestro medio hasta estadios avanzados¹³, es de esperar que el mayor número de pacientes que portan metástasis cerebrales correspondan al sexo femenino. Llama la atención que el tercer tumor que envía siembras metastásicas al SNC sea el cáncer testicular, tumor comprendido entre los 10 más frecuentes en México y que en más del 90% de los casos se diagnostica en estadios avanzados y de alto riesgo, siendo los tumores germinales no seminomatosos, principalmente el coriocarcinoma, los que tienen mayor tendencia a la siembra en el SNC.⁵ En nuestra institución se atendió al mismo número de personas con cáncer renal que, como bien se sabe, tiene alta afinidad con el desarrollo de enfermedad sistémica a SNC. La bibliografía general menciona en primer lugar al cáncer de pulmón,⁵ que en nuestra serie fue segundo y que tiene la característica de desarrollar dichas metástasis en los primeros 12 meses del diagnóstico, siendo sincrónicos en el 71.4% de los casos, lo que es parte de su evolución natural, sobre todo por tratarse de un cáncer de células pequeñas. Debido a que la mayoría de tumores fueron de origen mamario o testicular, la media de edad de nuestros pacientes es menor a 65 años.

El método de tratamiento universal fue la radioterapia a encéfalo total, excepto en siete pacientes que posteriormente la recibieron. La dosis aplicada en nuestra unidad es ligeramente más alta que el promedio de 3000 a 3,750 cGy registrado en la bibliografía⁶ y aquellos pacientes con tumores voluminosos únicos o con máximo 2 lesiones en el parénquima recibieron una sobredosis en campo reducido. La tasa de respuesta fue prácticamente del 60%, persistiendo sintomatología neurológica en un 41.3% de casos. No conocemos ningún caso de demencia tardía en los sobrevivientes a 12 y 24 meses. De acuerdo con Renschler y Herman, el objetivo más probable en la atención de estos casos es la mejoría del deterioro neurológico, más que la supervivencia en términos generales. De aquellos con sintomatología neurológica persistente, prácticamente todos fallecieron en un lapso de 12 meses. Los sobrevivientes padecen disfunción neurológica mínima, buena calidad de vida y adaptación normal a sus actividades cotidianas. Dos factores pronósticos, además del estado funcional y la edad, en nuestra serie fueron la presentación del primario como local, localmente avanzado o sistémico, ya que cuando se desarrollaron metástasis, éstas fueron asincrónicas en los locales por más de 4 años y los pacientes lograron mayor supervivencia que quienes padecían enfermedad sistémica sincrónica al diagnóstico del primario; asimismo, aquellas pacientes con primario controlado tuvieron evidente mayor supervivencia de 76% al año, en comparación con 13% de los casos con primario no controlado.

La respuesta a la radioterapia fue un factor pronóstico independiente, ya que aquellos pacientes que logran una respuesta completa clínica y radiológica tienen una supervivencia del 60% a los 12 meses y de 35% a los 24, mientras que los que no tienen respuesta fallecen en lapso menor a los 12 meses, menos de 6 para aquellos que no tienen respuesta y menos de 9 meses en quienes ésta es parcial. En todos los pacientes que fallecieron en nuestra serie, la causa fue cáncer, pero en 51% de los casos las metástasis cerebrales estaban controladas y no fueron motivo directo de la muerte, lo que habla de buena paliación de los síndromes neurológicos.

De acuerdo con Nussbaum, los pacientes con metástasis únicas presentaban una media de supervivencia de 5 meses; por el contrario, en aquellos con lesiones múltiples la media fue de 3 meses ($p=0.0001$), lo que se correlaciona con nuestra serie, ya que de los pacientes con una sola metástasis sobrevivió el 42%, en comparación con 18% de quienes tenían múltiples metástasis. La adición de cirugía como tratamiento inicial conlleva mejor pronóstico para aquellos pacientes a los que se practica resección completa, quienes incrementan su supervivencia en forma notable.^{6,10}

Conclusión

Con la alta incidencia que del cáncer de mama en México, es de esperar que la mayoría de los casos de metástasis cerebrales correspondan a mujeres. Éste es uno de los tumores que con mayor frecuencia generan metástasis a SNC, lo cual también se debe a que los pacientes se presentan en estadios muy avanzados; además, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama es cada vez mayor. Llama la atención la frecuencia de primarios germinales no seminomatosos como agentes etiológicos. En términos generales, con 63 pacientes se logró una supervivencia de 33% a 12 meses y de 22% a 24 meses. La dosis de radioterapia aplicada es de 4,000 cGy y se administran sobredosis a lesiones únicas o máximo a dos de ellas en campo reducido. Esta forma de tratamiento puede influir sobre todo en enfermedad limitada para lograr una respuesta completa y persistente. Los factores pronósticos más importantes a considerar son: nivel de actividad, tumor primario local de inicio, tiempo prolongado entre el trata-

miento del primario y aparición de las metástasis, primario controlado al momento del diagnóstico de metástasis, inexistencia de enfermedad extracraneal, edad menor que 65 años, lesión única en vez de múltiple y respuesta al tratamiento. Es indudable que en esta última década se han producido cambios en el tratamiento de las metástasis cerebrales, como mejores técnicas de radiación, radiocirugía y fármacos antineoplásicos (como la temozolamida); sin embargo, todavía falta mucho por hacer y es necesario investigar nuevas modalidades terapéuticas que incrementen las tasas de respuesta y supervivencia, además (¿por qué no?) de la curación de estos pacientes.

Bibliografía

1. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastases. *Neurosurg Clin North Am* 1996;75:446-452.
2. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741-753.
3. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076-1080.
4. Davey P. Brain metastases. *Curr Prob. Cancer* 1999; 23:59-69.
5. Larson DA, Rubenstein JL, McDermott MW. Metastatic Brain Cancer. Section 1, Treatment of metastatic cancer. En: Vincent T DeVita, Samuel Hellman Steven A. Rosenberg editors. *Cancer Principles and practice of oncology 7a. ed.* 2005 p 2323-36.
6. Wen PY, Loemer JS. Management of brain metastases. *Oncology* 1999;13:941-946.
7. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol* 1992;148:477-483.
8. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31:268-275.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Waish JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-506.
11. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1996;84:748-754.
12. Langer Corey M, Mehta MP. Current management of brain metastases with a focus on systemic options. *Journal Clin Oncol* 2005;23:6207-6220.
13. Lang FF, Sawaya R. Surgical treatment of metastatic brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998;14:5-11.
14. *Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México*, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. 2002.

Cáncer papilar en quiste tirogloso

Experiencia en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México

Papillary Carcinoma in Thyroglossal Cyst

Francisco Mario García Rodríguez,* Jorge Del Bosque Méndez,** José Luis Ruiz Ovalle,† Luis Jerónimo García Torres,‡

*Jefe de la Unidad de Oncología. Hospital Juárez de México. **Médico adscrito al Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Juárez de México †Residente de tercer año en Cirugía Oncológica. Hospital Juárez de México ‡Médico en Curso de Especialidad en Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello. Hospital Juárez de México

Resumen

Introducción. El cáncer papilar que se desarrolla en el quiste del conducto tirogloso (CPCT) es una entidad rara. En el 70% de los quistes tiroglosos se encuentra tejido tiroideo en la pared del quiste y la incidencia de carcinoma es cercana al 1%. La resección por técnica de Sistrunk es adecuada para su tratamiento. La tiroidectomía total es controversial como complemento de la terapéutica.

Métodos. Se realizó una revisión en los archivos del Hospital Juárez de México, en busca de casos con diagnóstico de CPCT.

Resultados. Se halló que entre septiembre de 1997 y enero de 2005 hubo cuatro casos con el diagnóstico de CPCT en los que se mantuvo un periodo de vigilancia posquirúrgica de 5 meses a 8 años. La edad promedio de estos cuatro pacientes (2 hombres y 2 mujeres) era de 38.5 años y sus casos fueron incluidos en el estudio. La media de evolución fue de 8.5 meses y el tamaño de los tumores era de 6.25 cm de diámetro, en promedio. El dato clínico más frecuente fue el aumento de volumen en la cara anterior del cuello. Tres pacientes fueron sometidos al procedimiento de Sistrunk y al otro se le practicó con tiroidectomía total. Dos pacientes fueron tratados con radioterapia coadyuvante y todos recibieron supresión hormonal tiroidea. Durante un periodo de vigilancia de 4 a 96 meses, el 100% de los pacientes ha permanecido sin actividad tumoral.

Conclusiones. El procedimiento de Sistrunk, más supresión hormonal, es el tratamiento adecuado para quiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides. En algunos casos se debe contemplar terapia adicional debido a la extensión tumoral.

Palabras clave: cáncer papilar, quiste del conducto tirogloso,

Abstract

Introduction. The thyroglossal duct cyst with papillary carcinoma (TDPC) is a rare entity. Seventy percent of thyroglossal duct cysts have ectopic thyroid tissue within its wall and the incidence of papillary carcinoma is near one percent. Surgical resection through Sistrunk's procedure is a proper treatment. Total thyroidectomy is a controversial issue.

Methods. A retrospective study was performed with the clinical records from the Hospital Juárez de México in order to look for patients with histologic diagnosis of TDPC.

Results. From September of 1997 to January of 2005 four patients with diagnosis of thyroglossal duct cyst papillary carcinoma were detected and included in the study, with a postoperative follow-up of 5 months to 8 years. The patients were 2 male and 2 female, mean age 38.5 years. Clinical evolution average was 8.5 months. The average tumor's size was 6.2 cm diameter. The anterior neck mass growth was the most frequent clinical data. Sistrunk's procedure was performed in 3 patients. One patient underwent total thyroidectomy. Two patients underwent radioactive treatment and all the cases had thyroid hormonal suppression. All patients (100%) had no evidence of disease during a follow-up period of 5 to 96 months.

Conclusions. Sistrunk's procedure plus thyroid hormonal suppression is an adequate treatment for thyroglossal duct cyst papillary carcinoma. In cases with large extension, additional treatment must be considered.

Key words: papillary carcinoma, thyroglossal duct cyst, Sistrunk's procedure.

Introducción

El quiste del conducto tirogloso es la malformación más frecuente en el desarrollo de la glándula tiroides.¹ Este tipo de quiste es dos veces más frecuente que las anomalías branquiales. Después de la linfadenopatía, es la segunda causa

más frecuente de tumores en cuello en niños. Se sabe que lo causa la persistencia de epitelio por el trayecto de descenso de la glándula tiroides desde la base de la lengua hasta su posición final en el cuello durante el periodo embrionario. El tracto persistente puede dilatarse y formar un quiste que, en algunos casos, contiene una pequeña cantidad de tejido tiroideo, implantado en la pared del quiste.² El 70% de los casos es diagnosticado en la población pediátrica y 7% en la población adulta.³

Correspondencia: Dr. Francisco Mario García Rodríguez, Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, C. P. 07760, México, D.F. Teléfono: 57-47-75-60 ext. 254 Fax: 55 64 62 83 e-mail: fcogarcia_onco@yahoo.com.mx

En el 70% de los casos se encuentra tejido tiroideo ectópico remanente en las paredes internas del cuello y la incidencia de carcinoma es cercana al 1%.^{4,5} El carcinoma en el conducto tirogloso es una entidad rara. Desde la primera descripción de este trastorno, realizada por Brentano en 1911,⁷ se ha informado sobre aproximadamente 250 casos en la bibliografía.⁵ El carcinoma del conducto tirogloso afecta principalmente a las mujeres en la cuarta década de la vida, aunque ataca con mucha mayor frecuencia a la población pediátrica.⁸ El carcinoma papilar es la estirpe más frecuente, pues constituye el 90% de los casos, aunque puede manifestarse como carcinoma de células escamosas o una variante que incluye a ambos.^{9,10} En 8% de los casos, se detectan metástasis cervicales al momento del diagnóstico. Como estos tumores son de origen embriológico, no se desarrolla carcinoma medular.¹¹ En algunos casos se diagnostica tumor en la base de la lengua, que se infiltra de forma secundaria desde un quiste tirogloso malignizado.¹² El pronóstico depende de los resultados del estudio histológico, así como del grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico. El mejor pronóstico corresponde a los casos de cáncer bien diferenciado, es menos optimista con el carcinoma de células escamosas y más pesimista en caso de carcinoma anaplásico.¹³

Muchos investigadores consideran adecuada la resección por técnica de Sistrunk, aunque la necesidad de tiroidectomía total en pacientes con carcinoma papilar en conducto tirogloso causa controversia, lo mismo que la necesidad de extensión de la cirugía hacia la disección radical de cuello o de tratamiento coadyuvante, en especial cuando se identifican focos de carcinoma pequeños y márgenes libres en la pieza de resección.

Objetivo

Informar sobre cuatro casos de carcinoma papilar en quiste tirogloso, tratados en el Hospital Juárez de México, comparar su desarrollo clínico con lo informado en la bibliografía y evaluar el tratamiento adecuado de ésta patología.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de los archivos clínicos del Hospital Juárez de México (Hospital General de referencia de tercer nivel). Se incluyeron todos los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar del conducto tirogloso, tratados en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Departamento de Oncología.

Informes de casos

Caso 1. Mujer de 26 años con antecedente de un año de evolución de una lesión en cara anterior de cuello. A la exploración física se detectaba un tumor de 4 x 5 cm. Fue sometida a cirugía por técnica de Sistrunk. Los resultados del estudio histopatológico indicaron que había un quiste de 2 x 0.7 cm, con carcinoma papilar confinado a la pared del quiste. Se

trató posteriormente con supresión hormonal, sin signos de actividad tumoral 5 meses después.

Caso 2. Varón de 36 años de edad con antecedente de 4 meses de tumor en cara anterior del cuello (Figura 1). A la exploración física se detectó tumor de 7 cm de diámetro. La tomografía computarizada mostró una lesión con calcificaciones y glándula tiroides normal (Figura 2). Se realizó resección de Sistrunk y se identificó carcinoma papilar limitado a la pared del quiste en el reporte definitivo de patología. Se dio tratamiento de supresión hormonal y el paciente se mantiene sin actividad tumoral a un año del procedimiento.

Caso 3. Mujer de 44 años de edad que sufría lesión de un año de evolución, con tumor de 4 x 5 cm en cara anterior del cuello, detectado en la exploración física. Fue sometida a un procedimiento de Sistrunk y se identificó una lesión con carcinoma papilar en la pared del quiste (Figura 3). Se dio tratamiento



Figura 1. Tumor en cara anterior de cuello

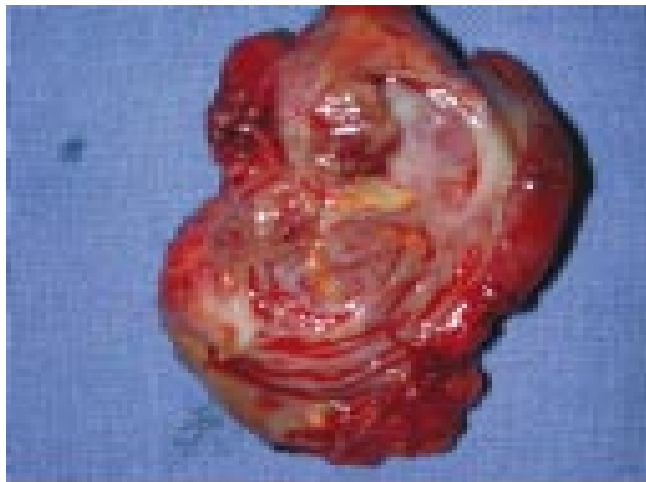


Figura 2. Pieza quirúrgica donde se muestra la cara interna del quiste tirogloso

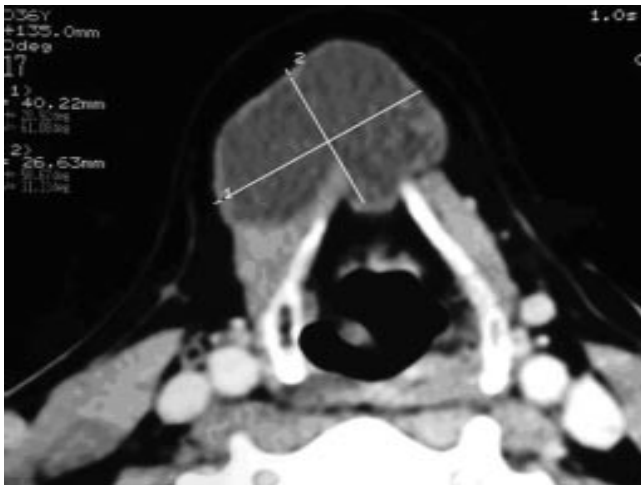


Figura 3. Tomografía que muestra un quiste que descansa por delante de la porción central del hueso hioides

posquirúrgico con radioterapia y supresión hormonal. A 6 años de vigilancia no se ha observado actividad tumoral.

Caso 4. Varón de 48 años de edad con un tumor en región submaxilar derecha, de 6 meses de evolución. En la exploración física se identificó un tumor de 10 x 8 cm. Durante su estudio se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina, con informe citológico de carcinoma mucoepidermoide. El paciente fue sometido a exploración cervical para reseca el tumor, con estudio transoperatorio compatible con carcinoma papilar. Se practicó tiroidectomía total con disección supraomohioidea en lado derecho del cuello. El informe final de patología fue de carcinoma papilar en un quiste tirogloso, con infiltración a músculos suprahioides, y glándula tiroidea sin patología. Se administraron 5000 cGy de radioterapia posoperatoria al lecho quirúrgico. El gammagrama indicó que había tejido tiroideo residual. Seis semanas después de la resección, se inició tratamiento con yodo radioactivo y supresión hormonal; más tarde se administró radioterapia debido a la infiltración a estructuras musculares. En un periodo de vigilancia de 8 años se detectan signos de actividad tumoral.

Resultados

Se informa sobre la detección de cuatro casos que se presentaron entre septiembre de 1997 y enero de 2005. La relación varones/mujeres fue de 1:1. La edad promedio de presentación fue de 38.5 años, en un rango de 26 a 48 años. La evolución promedio fue de 8.5 meses, en un rango de 4 a 12 meses. El tamaño tumoral variaba de 4 a 10 cm de longitud, con un promedio de 6.25 cm de diámetro de presentación. El dato clínico más frecuente fue el aumento de volumen en la cara anterior del cuello. En dos de los casos (50%), antes de la cirugía se sospechaba que el o la paciente sufría enfermedad maligna, en tanto que los otros dos (50%) no presentaban

Tabla 1. Datos clínicos de los casos

Reporte	Género	Edad (años)	Localización en cuello	Tumor (cm)
Caso 1	Fem	26	Cara anterior	4 x 5
Caso 2	Masc	36	Cara anterior	7 x 7
Caso 3	Fem	44	Cara anterior	4 x 5
Caso 4	Masc	48	Submaxilar derecha	10 x 8

Tabla 2. Tratamiento de los casos

Reporte	Cirugía	Hormonal	Adyuvancia
Caso 1	Sistrunk	Supresión	No
Caso 2	Sistrunk	Supresión	No
Caso 3	Sistrunk	Supresión	Radioterapia
Caso 4	Resección tumoral + tiroidectomía + DSOH	Supresión	Radioterapia

signos prequirúrgicos indicativos de cáncer (Tabla 1).

Tratamiento quirúrgico

Se programó y practicó el procedimiento de Sistrunk para tres pacientes (75%); con el otro (25%) se realizó exploración cervical, con examen transoperatorio después de disección cervical supraomohioidea. Sólo uno de los pacientes fue tratado con tiroidectomía total (Tabla 2).

Patología

En los cuatro casos, el informe del estudio histopatológico confirmó definitivamente el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroidea.

Tratamiento coadyuvante

Dos pacientes (50%) recibieron radioterapia coadyuvante por invasión a tejidos adyacentes y todos recibieron supresión hormonal tiroidea. El 100% de los pacientes se ha mantenido sin actividad tumoral durante el periodo de vigilancia (de 4 a 96 meses, con promedio de 46.2 meses) y ninguno tiene signos de afección tiroidea.

Comentarios

Los tumores malignos que se desarrollan dentro de un quiste tirogloso tienen dos orígenes posibles: carcinoma tirogloso originado por el remanente embriológico de tejido tiroideo dentro del quiste y carcinoma de células escamosas desarrollado a partir de células columnares metapásicas.¹⁴ El carcinoma papilar se origina primariamente en el quiste tirogloso, a partir de las islas de tejido tiroideo ectópico que se halla en la pared del quiste, más que de la malignización del conducto o del quiste tirogloso en sí. También se ha sugerido que puede ser una ruta metastásica a partir de un tumor

primario de la glándula tiroides.

En el caso de carcinoma papilar del conducto tirogloso, hay varios aspectos que dificultan el tratamiento. En primer lugar, es una entidad rara, lo cual hace que rara vez se sospeche la posibilidad de que haya este tipo de tumor; en segundo, generalmente no se aplica el tratamiento oncológico adecuado porque el diagnóstico se define durante un procedimiento quirúrgico, cuando se haya solicitado examen transoperatorio, o porque el informe definitivo del estudio histopatológico lo confirma.

De los cuatro casos atendidos en nuestra institución, solamente en uno se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de la lesión. Éste fue el caso de un tumor masivo de 10 cm. que tenía extensión submaxilar importante, que nos hizo sospechar un tumor primario de glándula salival submaxilar. De hecho, el informe histopatológico fue compatible con carcinoma mucoepidermoide.

En algunos casos se tiene la sospecha preoperatoria del diagnóstico cuando se ha realizado una BAAF, aunque se ha informado que el índice de falsos negativos es de 47%,¹⁵ aparentemente debido a la escasa cantidad de células encontradas en la aspiración, por la dilución de éstas dentro del quiste. En estudios de imagen pueden obtenerse otros datos indicativos de malignidad dentro del quiste tirogloso. El ultrasonido puede mostrar lesiones quísticas complejas que a veces aparecen como imágenes anecoicas o heterogéneas con apariencia pseudosólida, así como la detección de un componente sólido dentro de un quiste tirogloso. En la tomografía computarizada se puede sospechar enfermedad maligna cuando se observan un nódulo denso que se destaca con el medio de contraste o calcificaciones dentro del quiste, aunque con algunos procesos inflamatorios es posible observar signos similares. En dos de nuestros casos realizamos tomografía computarizada de cuello, por tratarse de tumores de gran tamaño (7 y 10cm en su mayor longitud); en ambos se detectó lesión con calcificaciones, tiroides normal y, en uno de los pacientes, afección a tejidos blandos adyacentes.

El procedimiento comúnmente utilizado para la extracción quirúrgica del quiste tirogloso es el procedimiento de Sistrunk, que consiste en la resección del quiste propiamente, de la porción central del cuerpo del hioides y del tejido que circunda al agujero ciego en la cavidad oral. La controversia se encuentra al determinar la extensión que debe abarcar la cirugía del carcinoma papilar cuando éste se localiza en el quiste tirogloso. ¿Debe realizarse o no la tiroidectomía total?

Hay varias razones que fundamenta la práctica de tiroidectomía total en caso del carcinoma papilar en quistes tiroglosos:

1. El carcinoma papilar de tiroides es una enfermedad multifocal.
2. El tratamiento de rutina en el cáncer bien diferenciado de tiroides es la tiroidectomía total, o casi total, con tera-

pia de ablación con yodo radioactivo, seguido de terapia hormonal supresiva.

3. El procedimiento facilita la vigilancia para detectar enfermedad recurrente o metastásica, mediante control de medición de tiroglobulina y rastreo gamagráfico.

También hay razones que contraindican la realización de la tiroidectomía total:

1. La cirugía representa riesgos y complicaciones quirúrgicas, como hipocalcemia y lesión del nervio laríngeo recurrente.
2. La necesidad del reemplazo hormonal tiroideo de por vida.
3. El cáncer papilar de tiroides tiene un pronóstico favorable.

Luna y colaboradores¹⁶ han recomendado que todos los quistes tiroglosos deben ser estudiados preoperatoriamente con biopsia por aspiración con aguja fina y estudio transoperatorio en caso de que la BAAF no sea concluyente. En caso de sospecharse un carcinoma, debe realizarse el procedimiento de Sistrunk, además de una revisión de la glándula tiroides y la extensión de la cirugía es indicada por los criterios establecidos para cáncer bien diferenciado de tiroides.

En tres de nuestros casos con sospecha preoperatoria de quiste tirogloso se aplicó el procedimiento de Sistrunk, sin realizar tiroidectomía complementaria. Ninguno de los pacientes fue sometido a estudio transoperatorio y una paciente tuvo extensión a tejidos blandos adyacentes, con infiltración en la pared de quiste, por lo que recibió radioterapia postoperatoria a la cirugía. En ninguno de los casos se detectaron signos de enfermedad tiroidea durante un periodo de vigilancia que varía de 5 meses a 8 años. El paciente con lesión masiva de 10 cm, que contaba con una tomografía en la que se observaban calcificaciones en la pared del quiste y afección de partes blandas, fue llevado a detumorización con estudio transoperatorio. Ya con el informe de carcinoma papilar de tiroides, se realizó tiroidectomía total debido al volumen del tumor primario y la inquietud de enfermedad sincrónica en la glándula. El informe del estudio histopatológico definitivo fue de tiroides normal.

Con estos datos, aunque la serie es pequeña, podemos considerar que el tratamiento ideal de estos pacientes es con BAAF, estudios de imagen que puedan dar indicios preoperatorios de neoplasia papilar, procedimiento de Sistrunk, marcado del lecho quirúrgico y exploración manual de la glándula tiroides. En caso de no presentar alteraciones evidentes, no es necesario realizar la tiroidectomía total porque, al parecer, la entidad es primaria del tejido tiroideo remanente en el quiste tirogloso y no tiene continuidad con la glándula tiroides. Sin embargo, algunos autores han descrito algunos casos en que hay permeabilidad del conducto hacia la glándula y han apre-

ciado células de carcinoma papilar en dicho trayecto.

Se ha propuesto utilizar la terapia supresiva con hormona tiroidea como alternativa a la tiroidectomía en pacientes de bajo riesgo con cáncer bien diferenciado de tiroides.¹⁷ La hormona tiroidea es necesaria para suprimir los niveles de TSH, ya que los carcinomas de tiroides presentan receptores para esta hormona, que estimula el crecimiento celular tumoral y la producción de tiroglobulina.¹⁸ La meta terapéutica es alcanzar niveles normales de T4 y suprimir la TSH a niveles menores a los habituales.

Solamente cuando se haya practicado tiroidectomía total se realizará rastreo con yodo¹³¹ y ablación, en caso que haya tejido funcional captado por gammagrafía, sea en cuello u otra área corporal.

La radioterapia externa está indicada (como en dos de nuestros casos que la recibieron) por volumen, extensión extracapsular y afección del tumor a partes blandas. Los dos pacientes tratados de esta forma se mantienen en control y no tienen signos de actividad tumoral locorregional.

Para todos nuestros pacientes se decidió realizar supresión hormonal de la glándula tiroides y dar seguimiento con medición seriada de tiroglobulina, ya que mantener en reposo a la glándula puede servir para evitar la emergencia de nuevos focos de cáncer papilar en la misma.

Conclusión

La combinación de procedimiento de Sistrunk y supresión hormonal es adecuada para el tratamiento del quiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides. La supervivencia es excelente aun en caso de tumores extensos y de pacientes para quienes se debe contemplar tratamiento adicional con radioterapia y supresión tiroidea.

Bibliografía

1. Vera-Sempere F, Tur J, Jean J, Perolada JM, Morera C. Papillary thyroid carcinoma arising in the wall of a thyroglossal duct cyst. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1998;52:49-54.
2. Smith L, Calhoun K, McCracken M. *Carcinoma of a Thyroglossal Duct Cyst*. Dept. of Otolaryngology: UTMB, Grand Rounds. July 1991.
3. Pacheco-Ojeda L, Micheau C, Stafford N, Marandas P, Luboinski B, Martinez AL. Papillary carcinoma in thyroglossal duct remnant. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248:268-270.
4. Santos-Martins A, Molina de Melo G, Ticani AJ, Toledo-Lage H. Papillary carcinoma in a thyroglossal duct: case report. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117(6):248-50.
5. Dedivitis RA, Guimaraes AV. Papillary thyroid carcinoma in thyroglossal duct cyst. *Int Surg* 2000;85:109-201.
6. Peretz A, Leiberman E, Kapelushnik J, Hershkovitz E. Thyroglossal Duct Carcinoma in Children: Case Presentation and Review of the Literature. *Thyroid* 2004;14(9):777-785.
7. Brentano H. Struma aberrata lingual mit druzen metastaten. *Deutschsch Med Wochenschr* 1911;37:665-666.
8. Bentley AA, Guillespie C, Malis D. Evaluation and Management of a solitary thyroid nodule in child. *Otol Ci North Am* 2003;36(1).
9. Kwan WB, Lui FF, Banerjee D, Rotstein LE, Tsang RW. Concurrent Papillary and Squamous Carcinoma in a Thyroglossal Duct Cyst: a Case Report. *Can J Surg* 1996;39:328-332.
10. Heshmati HM, Fatourehchi V, van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR. Thyroglossal duct carcinoma: Report of 12 cases. *Mayo Clin Proc* 1997;72:315-319.
11. Chu YC, Han JY, Han HS, Kim JM, Min SK, Kim YM. Primary papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst. *Yonsei Med J* 2002;43:381-384.
12. Kelley D. Malignant tumors of the Base of Tongue [on line]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ent/topic264.htm>.
13. Boswell WC, Zoller M, Williams JS, Lord SA, Check W. Thyroglossal duct carcinoma. *Ann Surg* 1994;60:650-655.
14. Heshmati HM, Fatourehchi V, van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR. Thyroglossal duct carcinoma: Report of 12 cases. *Mayo Clin Proc* 1997;72:315-319.
15. Yang YJ, Shahandeh H, Wanamaker JR, Powers CN. Diagnosis of Papillary Carcinoma in a Thyroglossal Duct Cyst by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:139-142.
16. Luna-Ortiz K, Hurtado-Lopez LM, Valderrama-Landeta JL, Ruiz-Vega A. Thyroglossal Duct Cyst UIT Papillary Carcinoma: What Must Be Done? *Thyroid* 2004;14(5):363-366.
17. Patel SG, Escrig M, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Management of well-differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. *J Surg Oncol* 2002;79:134-139.
18. Sessions RB, Ferry T, Soller CA, O'Malley BB. *Cancer of the Thyroid Gland. Principles and Management of Head and Neck Cancer*. New York: Oxford University Press, 799-848.

Cáncer de canal anal. Experiencia con esquema de Nigro modificado

Anal Canal Cancer Experience with Modified Nigro Schedule

*Dra. Rebeca Gil García, **Dr. Francisco Mario García Rodríguez*** Dra. Cristina Alvarado, ****Dr. José Luis Ruiz Ovalle

*Radiooncóloga, Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México. **Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México. ***Oncóloga Médica, Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México. ****Médico Residente de Tercer Año, Cirugía Oncológica, Hospital Juárez de México.

Resumen

Introducción. El cáncer de canal anal es un tumor relativamente raro. Sin embargo, las innovaciones en su tratamiento lo han convertido en un modelo para el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, así como la preservación de órganos. Actualmente, el modelo aceptado es la quimioterapia con mitomicina C, combinada con administración de 5 fluorouracilo y radioterapia.

Objetivo. Revisar los resultados del tratamiento de cáncer del canal anal por medio del esquema propuesto por Nigro, pero modificado en dosis de quimioterapia y radioterapia.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de 20 casos de cáncer del canal anal que fueron tratados con quimioterapia de mitomicina C, más 5 fluorouracilo y radioterapia simultánea.

Resultados. Se trató a 20 pacientes (15 mujeres y 5 hombres) con mediana de edad de 60 años; La mayoría padecía carcinoma epidermoide¹⁷ y el resto adenocarcinoma y un carcinoma cloacógeno. Todos los tumores se hallaban en estadio II y todos los pacientes recibieron el tratamiento completo. Con una mediana de vigilancia de 4.8 años y supervivencia del 75%.

Conclusiones. El esquema original de Nigro era útil, pero resultaba tóxico. En un intento por disminuir los efectos colaterales, se modificó el esquema con reducción de la dosis de quimioterapia y aumento de la dosis de radioterapia. La supervivencia del 75% es congruente con los estándares internacionales, por lo que se convalidó la utilidad del esquema, con poca morbilidad y alta tasa de conservación orgánica.

Palabras clave: cáncer de canal anal, mitomicina C, 5 fluorouracilo, quimiorradioterapia, preservación orgánica.

Abstract

Background. Anal canal cancer is a relatively unusual tumor. However, the innovations in treatment lead to a model for organ preservation by the combined treatment modality of chemo-radiotherapy. The contemporary state of art is the combined treatment with Mitomycin C and 5 Fluoracil and radiotherapy.

Objective. The goal was the revision of the results afforded by treatment of anal canal cancer with a modified Nigro schedule by diminishing the dose of Mitomycin C and escalating the radiotherapy dose in order to diminish toxicity.

Materials and methods. This is a retrospective clinical study by univariate analysis. Twenty cases of anal canal cancer diagnosed clinically and with pathologic confirmation were treated with chemotherapy consisting of Mitomycin C, plus 5 fluoracil and simultaneous Radiotherapy.

Results. Twenty patients –15 female and 5 male– with a median age of 60 years were treated. Almost all of them had epidermoid carcinomas;¹⁷ two cases were adenocarcinomas and one a cloacogenic carcinoma. All tumors were at Stage II. All patients completed the proposed treatment with a median follow-up of 4.8 years and overall survival of 75%.

Conclusions. The original schedule proposed by Nigro was effective but toxic. We tried to avoid these side effects by diminishing the chemotherapy doses and escalating the radiation dose. The overall survival of 75% is similar to that reported in the international literature, the confirming that this proposed schedule is effective, has fewer side effects and promotes organ preservation.

Key words: Anal canal cancer, Mitomycin C, 5 Fluoracil, chemo-radiotherapy, organ preservation.

Introducción

Los casos de cáncer del canal anal constituyen una décima parte de todos los carcinomas rectales. Es más común en mujeres y, en promedio, se manifiesta originalmente en pacientes de 60 a 65 años de edad.¹ Se han postulado como factores de riesgo agentes sexualmente transmitidos, inmunosupresión y

tabaco.² No se ha demostrado que las fístulas y fisuras anales ni las hemorroides predispongan a la malignización de tumores en el canal anal, aunque coexisten con éstos. La estirpe histológica más frecuente es el carcinoma epidermoide, cloacógeno y basaloide. Se ha informado sobre mayor supervivencia en mujeres y que los factores pronósticos más importantes son los relacionados con el estadio clínico, así como el tamaño tumoral, del que dependerán el control de la enfermedad, la preservación de la función y la supervivencia.² El factor pro-

Correspondencia: Dra. Rebeca Gil García, Unidad De Oncología, Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena De Las Salinas. Tel.: 57-47-75-60 Ext. 254. Fax: 55-64-62-83

nóstico adverso más importante es la enfermedad extrapélvica, siendo los ganglios regionales metastásicos factor adverso para la supervivencia, aunque no para el control locorregional.^{3,4} La supervivencia informada en diferentes series es de 80% para T1, 70% para T2, 45 a 55% para T3 o T4 y global de 65 a 75%. El control local es de 90 a 100% para T1, 65 a 75% para T2, 40 a 55% para T3 o T4 y 60% global.⁵

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de 20 pacientes con diagnóstico de cáncer del canal anal y que fueron tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México de 1992 a 2004. Los expedientes correspondían a 15 pacientes del sexo femenino y 5 masculinos. La edad de inicio tuvo un rango de 35 a 73 años, con mediana de 60 años. Dos casos fueron de adenocarcinoma, 17 de carcinoma epidermoide y uno de carcinoma cloacógeno. Todos los tumores fueron clasificados en estadio II, 18 T2 N0 M0 y 2 casos de T3 N0 M0. Se practicó sigmoidoscopia a todos los pacientes, así como telerradiografía de tórax y TAC abdominopélvica, además de exámenes de laboratorio generales. Se les dio tratamiento de quimioterapia con mitomicina C 10 UI día, un bolo intravenoso e infusión de 1000 mg/m² de 5 fluorouracilo (días 1 a 5 y días 28 a 32), por 5 días, y radioterapia inicial con cobalto 60, en campos opuestos al primario, pelvis y regiones inguinales, 15 sesiones iniciales de 200 cGy cada una, empezando con el día 1 de quimioterapia para un total inicial de 3000 cGy en 3 semanas, una semana de descanso y el día 28, al inicio de quimioterapia con 5 fluorouracilo, se reinicia radioterapia con 200 cGy al día en 10 sesiones, para un total de 5,000 cGy. La modificación del esquema se debió a que solamente la primera paciente en 1992 fue tratada con mitomicina C, en dosis de 10 UI por m² y 3000 cGy de radioterapia en 10 sesiones. La morbilidad local y sistémica nos hizo bajar la dosis de mitomicina C a 10 UI fijas y alterar las dosis total y fraccionada de radioterapia, con el objetivo de aumentar su efecto mediante radiosensibilización del 5 fluorouracilo en los días 28 a 32.

Resultados

El periodo de vigilancia del presente trabajo abarcó de 12 a 153 meses, con una mediana de 58 meses. A la fecha, 15 pacientes (75%) viven y no tienen signos de actividad tumoral locorregional ni de metástasis a distancia. Dos de los varones fallecieron con actividad tumoral a distancia, con carcinomatosis, uno en abdomen y el otro en pulmón; ambos murieron durante el primer año de vigilancia. Los dos casos correspondieron a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado y en E.C. II por T2 N0 M0. Al momento de su deceso, los tumores primarios de estos dos pacientes estaban controlados. Tres de las mujeres murieron sin actividad tumo-

ral a 12, 4 y 3 años respectivamente. En el caso de la paciente que pereció 3 años después de finalizado el tratamiento, la causa de muerte fue una fisura anal infectada con sepsis sistémica. La morbilidad fue local (principalmente maceración de región perineal) que se resolvió con medidas locales a las 3 o 4 semanas posteriores a la conclusión del tratamiento. Sólo la primera paciente tratada con esquema original de Nigro desarrolló neutropenia y trombocitopenia GIII. El resto de pacientes tenía tumores grado I. De los 20 casos, nada más la paciente de mayor edad fue sometida a una colostomía fuera de nuestra unidad, por aparente toxicidad local anorrectal (supuestamente proctitis), pero hoy vive, sin signos de enfermedad, transcurridos 12 años de vigilancia. Las demás (19 casos) lograron preservar el órgano con función adecuada.

Discusión

Esta serie es representativa de las bondades del tratamiento combinado en casos de carcinoma de canal anal.^{6,7,8,9} Congruente con la bibliografía, en nuestra serie hubo predominio del género femenino y la edad media corresponde a la séptima década de la vida. Se consideró que los tumores (adenocarcinomas) de dos de las pacientes eran de canal anal y no de recto porque no se demostró enfermedad por arriba de la línea dentada. Las demás padecían epidermoides clásicos.

Se detectó a estos tumores en estadios relativamente tempranos, ninguno con adenomegalias demostrables en ingle ni en pelvis por medio de tomografía computarizada, por lo cual fueron clasificados como E.C. II. Vale la pena mencionar que las dos defunciones correspondieron a varones, a quienes se atribuye peor pronóstico,² pero que, en ambos casos, el tumor primario estaba controlado, los dos T2 N0 M0 y con carcinoma epidermoide. El resto de los pacientes se encuentran vivos, sin signos de actividad tumoral locorregional ni a distancia y con una tasa de preservación orgánica superior al 90%.

El esquema original propuesto por Nigro⁶ incluía una dosis relativamente baja de radioterapia con hipofraccionamiento y una dosis más alta de mitomicina C. Esto ocasionó que los pacientes sufrieran intoxicación grave por la que se interrumpía el tratamiento y la vida de los enfermos quedaba en riesgo.¹⁰ Por ello, se decidió modificar el esquema disminuyendo la dosis total de mitomicina C y aprovechando el efecto radiosensibilizador del 5 fluorouracilo, además de aumentar la dosis de radioterapia. Con éste esquema, la tolerancia fue excelente, la toxicidad mínima y el efecto terapéutico sostenido. La supervivencia de nuestra serie equivale a la informada en publicaciones internacionales.

Se ha intentado utilizar otros esquemas terapéuticos sin mitomicina C, basados en cisplatino y 5 fluorouracilo, concomitantes a radioterapia, con lo que se han obtenido niveles de control tumoral comparables a los del esquema utilizado por

nosotros. Actualmente se llevan a cabo estudios con distribución aleatoria para comparar dichos esquemas.^{5,11} En nuestro medio, el beneficio del esquema original de Nigro es su bajo costo y accesibilidad, con toxicidad controlada y excelentes tasas de respuesta y supervivencia.

Conclusión

El cáncer de canal anal es un modelo para el tratamiento combinado con quimiorradioterapia y conservación orgánica. Representa uno de los grandes objetivos de la oncología moderna. La tasa de respuesta y conservación del ano en pacientes tratados según el esquema de Nigro, con mitomicina C, 5 fluorouracilo y radioterapia ha sido superior al 70%. La modificación en dosis de quimioterapia y aumento en el fraccionamiento de la radiación se ha traducido en menor toxicidad, sin afectar el beneficio terapéutico. La supervivencia de nuestro grupo a largo plazo (75%) confirma lo anterior. Se están utilizando otros esquemas pero hasta el momento no han superado las cifras de respuesta originales del esquema de Nigro.

Bibliografía

1. McLaughlin JR, Sloan MR, Janovjak DRP. Cancer survival in Ontario. Toronto: The Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, 1995.
2. Cummings BJ. Anal cancer. In: Gospodariwicz MK, Henson DE, Hutter

RV editors. Prognostic factors in cancer, 2nd edition. New York, Wiley Liss 2001:281-296.

3. Greenall MJ, Quan SHQ, Decosse JJ. Epidermoid cancer of the anus. *Br J Surg* 1985. 72 (suppl):S97-S103.

4. Goldman S., Auer G, Erhardt K. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade and nuclear DNA content in squamous cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:444-448.

5. Cummings J Bernard, Brierley James D., Anal Canal, en Perez A Carlos, Brady W. Luther, Halperin C. Edward, Schmidt Ullrich Rupert, Editors. Principles and Practice of Radiation Oncology, Fourth Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2004.

6. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974:17:354-356.

7. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer. Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997:15:2040-2049.

8. Flam M., Johm M., Pajak TF. The role of mitomycin C in combination with 5 fluoracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol* 1996:14:2527-2539.

9. UKCCCR. Anal Canal Cancer Trial Working Party, Epidermoid anal cancer: Results from de UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5 fluoracil and mitomycin C. *Lancet* 1996;348:049-1054.

10. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO. Chemoradiotherapy of anal carcinoma. Tumour response and acute toxicity. *Oncology* 1993;50:14-17.

11. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation and 5 fluoracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:115-1125.

Cáncer de mama y embarazo, reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Breast Cancer and Pregnant, One Case Report and Review of Journals

José Luis Ruiz Pier,** Raúl Castellanos Alejandre,* Verónica Sosa-Pastor Delgado,**** Roberto Sánchez Medina,*** Joel Humberto Santillán Ruvalcaba,** Cynthia Idalhy Legorreta Chew**

* Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

** Médico Residente de Cirugía General del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

*** Médico adscrito al servicio de Cirugía General del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

**** Estudiante de Medicina Colegio La Salle

Resumen

El cáncer de mama es una entidad que afecta a 3 de cada 10,000 embarazadas. Aunque es raro en mujeres jóvenes, el número de embarazos en mujeres mayores de 35 años se ha incrementado, con el consecuente retraso en el diagnóstico y tratamiento, hasta estadios avanzados.

En este trabajo se presenta el caso de una paciente de 38 años de edad que desarrolló un carcinoma lobulillar infiltrante, moderadamente diferenciado. Fue tratada con mastectomía radical modificada y seis ciclos de quimioterapia, después de lo cual abandonó el tratamiento y la vigilancia durante 10 meses. Acudió nuevamente, referida por la consulta externa, con 36 semanas de gestación y datos de probable actividad tumoral en el sitio quirúrgico. Se realizó una revisión de la bibliografía con la finalidad de investigar las opciones terapéuticas actuales para pacientes con dicha patología.

Palabras clave: Cáncer mamario; embarazo; mastectomía radical modificada; recurrencia.

Abstract

Breast cancer develops in only 3 of each 10,000 pregnancies. Though it is not common in young women, the delay in pregnancy age in women ≥ 35 years old has increased as well as an associated delay in diagnostic and therapy.

In this report, we present a case of a 38 years old female who received the diagnosis of a moderately infiltrative lobular carcinoma. Her initial treatment was a modified radical mastectomy, followed by 6 cycles of chemotherapy. She left the treatment and the follow up, returning 10 months later, referred by her family physician, with a 36 week pregnancy and signs of recurrence in the surgical site. We revised the literature to update our knowledge on the options for this group of patients.

Key words: Breast cancer; pregnancy; modified radical mastectomy; recurrence.

Introducción

El cáncer de mama asociado con el embarazo es un reto para paciente, familia y médico. Se trata de las neoplasias diagnosticadas durante la gestación o en el primer año del puerperio. Otros autores lo definen como la enfermedad maligna que se desarrolla durante los periodos de embarazo y lactancia; sin embargo, debido a la duración de la lactancia, se considera más apropiada la primera definición.¹

La frecuencia de este trastorno es de 3 por cada 10,000 embarazos (0.03%), con tendencia al aumento en gestantes mayores de 35 años.²

En 1880 Samuel Gross informó que el comportamiento del cáncer de mama es más agresivo cuando se relaciona con el embarazo. En 1896, Halsted realizó la primera mastectomía radical en una mujer lactante. Haagensen, en 1943, informó que el pronóstico para cáncer de mama en estas pacientes era tan malo y difícil de modificar con cirugía, que no recomendaba la mastectomía radical. El tipo histológico tumoral más frecuente es el de adenocarcinoma ductal infiltrante (80%) y los receptores de estrógeno son positivos en el 30% de las pacientes, pero esto es de mínima utilidad para el tratamiento, ya que no modifica el pronóstico. Las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas durante el embarazo comúnmente tienen signos de enfermedad avanzada.^{3,4} Holleb y Farrow informaron en 1962 que el embarazo *per se* no era una causa de mal pronóstico, sino el diagnóstico tardío, ya que durante la gestación los niveles séricos de estrona y estradiol se incre-

Correspondencia: Dr. Raúl Castellanos Alejandre, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Campo Matillas 52, Colonia San Antonio, Azcapotzalco, DF Teléfono 55 61 17 90 ext. 52129 Correo electrónico: jruijpier@yahoo.com

mentan 10 veces y los de estriol se multiplican por 1000, con lo que aumentan los niveles de factores del crecimiento y prolactina. Este medio hormonal estimula, desde el primer trimestre del embarazo, la proliferación de ductos y alvéolos mamarios, así como la producción de calostro. Las hormonas insulina, prolactina y cortisol estimulan la lactación; en consecuencia, el volumen de las mamas se duplica y la circulación sanguínea por ellas aumenta hasta un 180%, lo cual dificulta la exploración física y el estudio radiográfico.⁵ Otra causa posible del retraso en el diagnóstico es que las pacientes en edad fértil no suelen realizarse mastografía; a esto se aúna el hecho de que no efectúan autoexploración y la exploración física se dificulta por los cambios fisiológicos de la mama, los cuales pueden ocasionar que un aumento de tamaño normal se confunda con una mastitis; además, rara vez se realizan estudios de biopsia mamaria a estas pacientes, por temores tanto de la paciente como del médico.

El cuadro clínico suele ser que el bebé rehúsa lactar, lo que se ha conocido como signo de rechazo a la leche, secreción por el pezón acompañada de ligera hemorragia que no siempre es signo de alarma; incluso sucede que el estudio citológico de dicha secreción no sea de utilidad, ya que puede originar confusión con cambios fisiológicos normales. Por ello, la biopsia sólo es recomendable cuando tales secreciones se prolongan por más de 2 meses durante la lactancia.⁶

Diagnóstico

Como ya se dijo, los cambios de las mamas durante el embarazo dificultan el diagnóstico por mastografía; además, en ese procedimiento el producto es expuesto a radiación. En una investigación realizada en 1992, Libermann indicó que alrededor de 70% de las mastografías de cáncer de mama asociado con el embarazo presentan alguna anormalidad, en comparación con 80% de las mastografías en pacientes no embarazadas.

Por lo anterior, diversos autores recomiendan la ultrasonografía como primer estudio en mujeres embarazadas, ya que su sensibilidad y especificidad son de 93 y 98% respectivamente. Los cambios fisiológicos modifiquen la textura del eco del parénquima, pero no se ha demostrado que esto altere la sensibilidad del estudio. Stabors propuso en 1995 los siguientes criterios para el diagnóstico diferencial por ultrasonido de estas lesiones: inexistencia de signos ultrasonográficos de enfermedad maligna y ecogenicidad intensa, cápsula elíptica y no más de tres lobulaciones con cápsula ecogénicamente delgada, los cuales proporcionan un valor pronóstico de 99.5% para cáncer.

El diagnóstico definitivo debe realizarse con biopsia, el mejor método es la biopsia por aspiración con aguja fina, y se debe informar al citopatólogo el estado de la paciente. También se puede hacer biopsia abierta con anestesia local o general, pero se recomienda suspender la lactancia para disminuir los

riesgos de fístula láctea y hemorragia durante la operación. Se debe establecer diagnóstico diferencial con lesiones benignas de la lactancia como galactocele, adenomas lácteos, adenomas tubulares, fibroadenomas, abscesos y mastitis.

Algunas pacientes pueden presentar enfermedad metastásica por lo que se recomiendan estudios de extensión que no dañen al feto, si la clínica orienta hacia este diagnóstico.

Debido a que el embarazo no tiene efecto en el curso del cáncer de mama, la terminación de éste no mejora la evolución del paciente; por lo tanto, el aborto terapéutico debe considerarse solamente en el primer trimestre, siempre y cuando sea necesario un tratamiento urgente de enfermedad metastásica o contra tumores agresivos con receptores de estrógenos y progestinas positivos.^{7,8,9}

Tratamiento

En general, las embarazadas con cáncer de mama deberían ser tratadas con los mismos lineamientos que se siguen con las que no están gestando. En las etapas tempranas, el tratamiento locorregional es igual al que se aplica a las no embarazadas, con algunas excepciones, como la radioterapia que está contraindicada durante el embarazo, ya que el feto es demasiado sensible a las radiaciones; por lo anterior, resulta recomendable la lumpectomía con disección ganglionar axilar de los niveles 1 y 2, con la consideración de que la radioterapia se retrasará hasta terminar el embarazo y que pueden obtenerse resultados cosméticos deficientes por los cambios anatómicos durante el embarazo. Se puede realizar mapeo linfático o no, ya que teóricamente es seguro para el producto.

La quimioterapia está contraindicada solamente en el primer trimestre, porque causa varios efectos secundarios en el producto; por ejemplo, se ha informado la posibilidad de malformaciones fetales hasta en 20% de los casos en que se da este tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los estudios avala la seguridad para el feto y la madre cuando se administran fármacos en el segundo y tercer trimestres, por lo que el tratamiento sistémico tanto coadyuvante, neoadyuvante o paliativo es igual al de las no embarazadas.^{10,11,12}

Pronóstico

La escasa prevalencia del cáncer de mama asociado con embarazo hace difícil establecer un pronóstico certero; no obstante, se considera que su carácter más agresivo se relaciona con el diagnóstico tardío y la edad de la paciente, más que con el embarazo.¹³

Presentación del caso

Mujer de 38 años con antecedentes heredofamiliares desconocidos; menarca a los 13 años, eumenorreica, inicio de vida sexual activa a los 30 años, sin método de planificación familiar, G 2, P 1. La primera gestación concluyó a los 30 años con aborto incompleto de 6 semanas; la gesta 2 concluyó

hace 7 años con parto eutócico, con producto del sexo femenino a término. El periodo de lactancia fue de 6 meses. En enero de 2001 se diagnosticó cáncer de mama y se trató con mastectomía radical modificada derecha. Se realizó estudio histopatológico con los siguientes resultados: carcinoma lobulillar infiltrante moderadamente diferenciado, con invasión a tejido adiposo, metástasis en 2 de 12 ganglios axilares. Por inmunohistoquímica se detectaron receptores de estrógenos y de progesterona: +++ , her2: negativo. Se clasificó al tumor en etapa II B.

Se administraron 6 ciclos de FAC coadyuvante, que concluyeron en octubre de 2002. En noviembre 2002, el gammagrama óseo de revisión fue normal. La paciente acudió por última vez el 6 de junio 2003; después de esta fecha abandonó la consulta. En abril de 2004 acudió al Servicio de Medicina General por alteraciones en su ciclo menstrual. Se realizó prueba inmunológica y se halló que estaba embarazada. En las consultas se apreció alteración a nivel de la cicatriz quirúrgica, por lo que nuevamente fue canalizada al Servicio de Oncología, donde se destaca a la exploración área de aumento de volumen e induración a nivel de tercio medio de la cicatriz quirúrgica. Se tomó muestra para biopsia y se corroboró actividad tumoral recidivante. Al momento tenía 36 semanas de gestación y se niega a recibir cualquier modalidad de tratamiento hasta que, en octubre de 2004, se le practicó cesárea y obliteración tubárica con 37 semanas de gestación. Se obtuvo producto único vivo de sexo femenino, con Apgar de 8/9 y peso de 3030 gr. Después se dio radioterapia a la paciente, que recibió un total de 6000 cGy hasta el 28 de enero de 2005. En la siguiente evaluación se apreció radioepitelitis seca y buenas condiciones generales a nivel de la cicatriz, con área volumen aumentado e induración en el borde interno, pero con probable actividad tumoral a nivel axilar ipsolateral. Se tomó gammagrafía de control el 15 de marzo de 2005 y se detectó actividad metastásica a nivel de región frontal derecha del cuarto al sexto arcos costales derechos, así como en isquion derecho y grandes articulaciones de forma simétrica (figura 1).

Ante esta nueva circunstancia, se analizó el caso en sesión del Servicio de Oncología de nuestro hospital y se decidió aplicar quimioterapia con docetaxel y ácido zoledrónico.

En la actualidad, la paciente ha recibido 5 ciclos con tolerancia aceptable, han desaparecido las cutánides. Aún no se ha realizado gammagrama óseo de control y sus condiciones generales son buenas con un porcentaje de 80% en la escala de Karnofsky.

En conclusión, a esta paciente se le detectó cáncer de mama en etapa II B cuatro años antes de la presente revisión; se decidió practicar mastectomía radical modificada, radioterapia y quimioterapia coadyuvante. Tradicionalmente, en estos casos se considera como factor de riesgo de recurrencia el que haya 4 o más ganglios axilares positivos o de 1 a 3 con alguno de

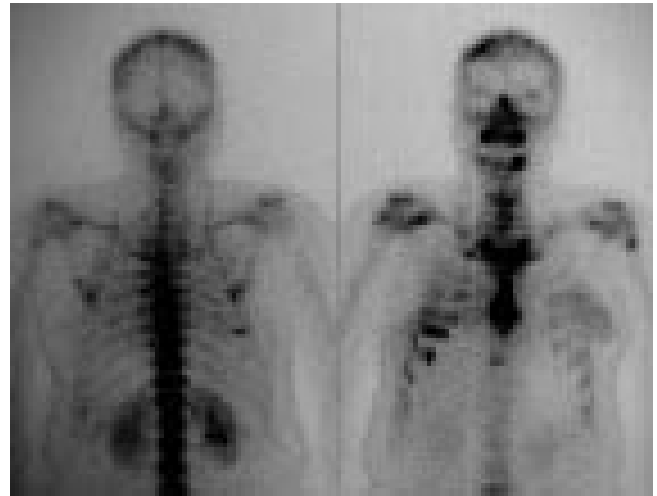


Figura 1. Gammagrafía ósea que muestra actividad metastásica a nivel frontal y en parrilla costal derecha.

los siguientes criterios: extensión extracapsular ganglionar, tumoraciones grandes (T2) y bordes de resección positivos para tumor.¹⁶ Por lo tanto, nuestra paciente se encontraba en alto riesgo de recurrencia, a pesar de lo cual abandonó las consultas de vigilancia y se presentó 4 años después con una recaída local y sistémica. Entonces se le trató con un taxano combinado con un bisfosfonato, con la conciencia de que el objetivo del tratamiento sería la paliación, con las metas fundamentales de mejorar calidad de vida, supervivencia libre de progresión y quizá supervivencia global. Según la bibliografía sobre cáncer de mama metastático, se espera una mediana de supervivencia de 18 a 24 meses; sin embargo, hay estudios en los que se informa supervivencia a 5 años hasta del 3.1%, lo cual pudiera ser este caso, ya que el sitio de metástasis es en hueso y tejidos blandos, el tiempo de la recaída > de 2 años y los receptores hormonales son positivos, lo que permite pronosticar mejor comportamiento. En este caso, la recaída es atribuible a los factores de riesgo y no a que el embarazo haya condicionado un comportamiento más agresivo del tumor.^{17,18} A la fecha la paciente tiene un año de control con calidad de vida aceptable.

Conclusión

Las mujeres embarazadas con cáncer de mama tienen un pronóstico similar al de las pacientes que no tienen la enfermedad. No se tienen pruebas suficientes de que el término del embarazo cambie la evolución de la enfermedad. Por tanto, como el embarazo no afecta el resultado del tratamiento del cáncer de mama, aún no se ha establecido con certeza cuál es el periodo ideal entre tratamiento y embarazo, aunque se recomienda dejar un intervalo de 1 a 2 años a partir del término del tratamiento para permitir que la enfermedad agresiva se manifieste, sobre todo si los ganglios axilares resultan positivos.^{14,15}

Bibliografía

1. Scott-Conner CEH, Jochimsen PR, Sorosky JL. Breast Cancer in pregnancy. En: Roses DF, editor Breast cancer. New York, Churchill Livingstone, 1999. p 688.
2. Serrano MA et al. Carcinoma mamario presentación de un caso. *Ginec Obstet México*, 1988;56:281-284.
3. Kroman N, Mouridsen HT. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *The breast* 2003;12:516-521.
4. Torres JE, Mikal A. Carcinoma de la mama y embarazo. *Clin Obstet Ginecol* 1975: 209-215.
5. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-98.
6. Gallegos JF, Cáncer de mama asociado a embarazo. *Cir Ciruj* 2005; 73:1 p 51-56.
7. Theriault RL, Breast cancer during pregnancy. En: Singletary ES, Robb GL, editors. Advanced therapy of breast disease. Hamilton. B.C.: Decker; 2000. p 344.
8. Hindle WH, Gonzalez SM. Diagnosis and treatment of invasive breast cancer during pregnancy and lactation. *Clin Obstet and Gynecol* 2002 45:3:770-773.
9. Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2002, 14:613-617.
10. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Aman U, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-861.
11. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy: A French National Survey. *Cancer* 1999;86:2266-2272.
12. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-Year experience from five London teaching Hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192-4197.
13. Psyrri A, Burtness B. Pregnancy-associated breast cancer. *The cancer journal* 2005;11:2:83-95.
14. Kouvaris JR, Antypas CE, Sandilos PH, Plataniotis GA, Tympanides CN, Vlahos L J. Postoperative tailored radiotherapy for locally advanced breast carcinoma during pregnancy: A therapeutic dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:498-9.
15. Barthelmes L, Davidson LA, Gaffne C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375-8.
16. Recht A, Come S.E, Henderson I.G, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:21:1356-1361.
17. Blakely L, Buzdar A, Lozada J, et al. Effects of pregnancy alter treatment for

Schwannoma intratorácico dependiente de pleura visceral: Informe de un caso

Intrathoracic Schwannoma Depending on Visceral Pleura: One Case Report

Raúl Castellanos Alejandro,* Joel Humberto Santillán Ruvalcaba,** Cynthia Idhaly Legorreta Chew,** Alfonso Vázquez González,** José Luis Ruiz Pier**

*Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. ** Médico Residente de Cirugía General del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Resumen

El schwannoma torácico es frecuente en localizaciones mediastinales, sobre todo a expensas del nervio vago, y rara vez se origina en tejido pulmonar o pleura visceral. Este tipo de neoplasia tiene una variedad benigna y otra maligna, que es sumamente agresiva.

Se presenta el caso de una mujer de 35 años de edad, sin antecedentes de importancia; empezó a padecer dolor paraesternal izquierdo y parestesias del miembro torácico homo lateral. Inicialmente se le trató con analgésicos no esteroideos, pero no tuvo mejoría. Se tomó una telerradiografía de tórax en la que se detectó una masa en la región basal de hemitórax derecho; a continuación se realizó tomografía axial computarizada y se tomó una muestra por punción para biopsia, en la que se halló un tumor neurógeno de bajo grado de malignidad compatible con Schwannoma dependiente de pleura visceral.

Se practicó toracotomía abierta con resección total del tumor. En estudio de histopatología se informó que se trataba de un tumor de bajo grado en la vaina de un nervio periférico, con componentes de schwannoma y neurofibroma.

La evolución clínica de la paciente fue excelente: egresó del hospital a los 9 días de ser internada y no ha tenido signos de recurrencia en 8 meses.

Palabras clave: schwannoma; tumores torácicos; neurofibroma; tumores pleurales.

Abstract

Intrathoracic Schwannoma is commonly located in posterior mediastinal compartment, usually depending from vagus nerve, and rarely from lung parenchyma or visceral pleura. It could be a benign or a very aggressive malignant lesion. This is a case report of a 35 years old female who presented with left parasternal pain and left upper extremity paresthesias, treated initially with nonsteroidal antiinflammatory agents without improvement; thorax radiography revealed a right basal mass, and tomography guided needle biopsy showed a low grade neurogenic tumor. The patient underwent open thoracotomy where tumor was completely resected; histopathologic study reported a low grade peripheral nerve sheath tumor, schwannoma associated with neurofibroma.

Patient has had excellent clinical postoperative evolution: she was discharged 9 days after admission, without evidence of recurrence after 8 months.

Keywords: Schwannoma; Thoracic tumors; Neurofibroma; Pleural tumors.

Introducción

Los schwannomas intratorácicos son tumoraciones derivadas de las células de Schwann y, junto con los neurofibromas, son las neoplasias de mayor incidencia de todos los tumores mediastinales posteriores en el adulto; además, son las neoplasias más frecuentemente relacionadas con neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen.¹³

Correspondencia: Dr. Raúl Castellanos Alejandro, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Campo Matillas 52, Colonia San Antonio, Azcapotzalco, D.F. Teléfono 55 61 17 90 ext. 52129
Correo electrónico: dr_joel_santillan_ruvalcaba@yahoo.com

Se han asociado con la no función del gen supresor de tumores NF 2 que codifica para la producción de la proteína Merlin del citoesqueleto celular;^{3,4} sin embargo, no se ha probado realmente su papel etiológico;^{4,5} asimismo, se ha tratado de relacionar con el trauma repetido aunque esto sólo se ha comprobado en el schwannoma del nervio auditivo por trauma acústico.^{6,7}

Pueden ser de carácter benigno o maligno. Los schwannomas suelen ser neoplasias solitarias, salvo cuando se relacionan con la enfermedad de Von Recklinghausen.^{6,7}

Puede tener su origen en las células de Schwann de nervios craneales,⁸ espinales o periféricos, así como en pulmones,

corazón⁹ y otros sitios intratorácicos.^{10,11}

Por lo regular son tumores de lento crecimiento, más frecuentes en el lado derecho del mediastino posterosuperior y rara vez se extienden hasta el orificio intervertebral. Son asintomáticos, a menos que afecten al nervio frénico (que genera manifestaciones clínicas inusuales, como la eventración del diafragma)^{12,13} o al nervio vago.

Sus principales características histológicas son que tiene células con núcleo oval que dan efecto de palizada en sección longitudinal, citoplasma pálido o células polimórficas de forma indefinida, aisladas por una matriz eosinofílica. Al aplicar técnicas inmunohistoquímicas no son sensibles a tinciones neuroespecíficas con enolasa, pero sí a S-100.

Los schwannomas malignos son neoplasias muy agresivas que crecen sobre todo en la parte posterior del mediastino, pero pueden afectar al vago y otros nervios periféricos. Rara vez son transformaciones de su variedad benigna, pues lo más frecuente es que se desarrollen como degeneración maligna de un neurofibroma en la enfermedad de Von Recklinghausen^{2,6} o por exposición a radiaciones.

Estos tumores pueden ser dos tipos histológicos:¹⁴ *tipo A de Antony*, que con frecuencia son tumores epiteliales con edema celular, agrupamiento de células en palizada y tiene áreas estelares de necrosis; tipo B de Antony, que constituyen una variedad epitelial difusa con nidos de células malignas esparcidos. En algunas ocasiones, los schwannomas malignos tienen elementos mesenquimatosos, como grasa, músculo, cartílago y hueso.

Cuando se correlaciona la imagen de resonancia magnética con los datos de histopatología, se encuentra que las zonas no homogéneas de alta intensidad T2 corresponden a zonas alternantes de Antony A y B, en tanto que las zonas centrales de muy alta intensidad corresponden a degeneración quística. La inmunohistoquímica es similar a la correspondiente a la variedad benigna.¹⁵

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se deben a efecto de masa, pero en algunos casos también hay dolor y signos constitucionales como fatiga, pérdida de peso, anorexia y ocasionalmente fiebre.

Por lo general, son de crecimiento lento, con invasión local de estructuras adyacentes, casi siempre corazón, grandes vasos, cuerpos vertebrales y, en etapas avanzadas, invaden el canal medular, y en ocasiones envían metástasis a pulmón, hígado, huesos, piel y serosas.

Presentación del caso

Paciente de género femenino, de 35 años de edad, ama de casa originaria, habitante de la ciudad de Tula, Hidalgo.

Carecía de antecedentes oncológicos; estuvo expuesta a

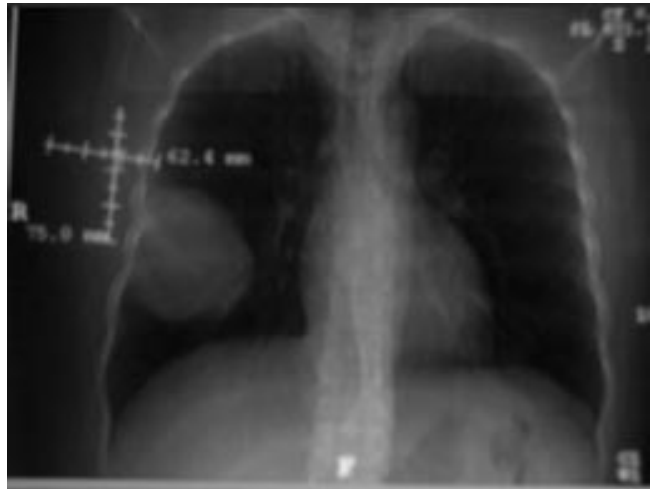


Figura 1. Tomografía de tórax en la que se puede observar una gran tumoración que ocupa gran parte de los lóbulos medio e inferior derechos de mayor densidad que el parénquima pulmonar.

humo de leña durante 20 años.

Un año antes de su ingreso al hospital, su padecimiento inició con la aparición de dolor pulsátil en región paraesternal derecha, tolerable y muy bien localizado. Se le dio tratamiento con diversos analgésicos no esteroideos y complejo B intramuscular. La paciente tuvo mejoría transitoria, pero persistió el cuadro, por lo que se solicitó una telerradiografía de tórax; en las placas se detectó una masa ovoidea, de aproximadamente 10 cm de diámetro, en región basal de hemitórax derecho, por lo que fue transferida a nuestro hospital.

Exploración física. Signos vitales normales, sin facies característica, estado de hidratación y coloración adecuado, delgada con peso de 60 kilogramos, a la movilización de miembro torácico derecho refería dolor que irradiaba desde región paraesternal derecha; no se palpó ninguna deformidad del tórax, no había adenomegalias en ningún sitio, la función respiratoria y cardíaca era normal, abdomen blando y deprimible con peristalsis presente, hígado no palpable, no se detectaron adenomegalias inguinales, movimientos de columna íntegros, miembros pélvicos sin alteraciones.

Se programó a la paciente para tomografía axial computarizada torácica y en el topograma se observó masa basal derecha en la región de los lóbulos medio e inferior (figura 1), a los cortes se distingue lesión en lóbulo inferior derecho que mide 8.1 x 9.3 centímetros, ovalada, heterogénea con 24 a 34 UH en fase simple y 44 a 85 UH en fase contrastada (Figura 2).

Se tomó muestra para biopsia por punción guiada por tomografía y en el estudio se halló tumor neurógeno de bajo grado, compatible con Schwannoma.

Ante los hallazgos de los estudios de imagen y los resulta-



Figura 2. Fase contrastada de tomografía de tórax; se observa la tumoración que es de mayor densidad y ocupa gran parte de la cavidad torácica.

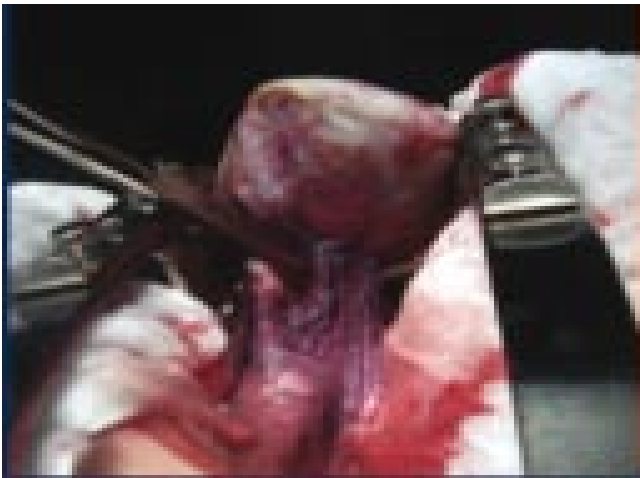


Figura 3. Imagen transoperatoria de toracotomía derecha, donde se observa esta tumoración pediculada que no invade ningún órgano adyacente, nótese como depende de pleura visceral.

dos de la biopsia se decidió programar a la paciente para una toracotomía abierta derecha.

Durante la cirugía se halló una masa blanca de aproximadamente 10 _ 15 centímetros, pediculada, dependiente de pleura visceral y con gran irrigación, sin infiltración a ningún tejido; se ligó y cortó el pedículo por la base y se aplicó surjete continuo con sutura absorbible. (Figura 3).

Se colocó una sonda endopleural 30F con sello de agua, y se cerró la pared torácica por planos. La evolución clínica fue excelente; se retiró la sonda 4 días después de la operación y se dio de alta a la paciente a los 9 días de su ingreso.

La pieza fue enviada a examen histopatológico y se halló

un tumor de bajo grado de la vaina de nervio periférico, con componente de schwannoma y neurofibroma; los resultados del estudio de inmunohistoquímica fueron negativo a neurofilamentos, positivo a vimentina y negativo a proteína S-100. La resección del tumor fue total.

No se dio otro tratamiento a la paciente posterior a la cirugía; se realizaron consultas de revisión y vigilancia y, a 8 meses, no se observaban signos de recurrencia local ni a distancia. Los síntomas remitieron por completo.

Conclusión

Los tumores torácicos originados en tejido nervioso son los más frecuentes; sin embargo, su localización más frecuente es en el mediastino y son dependientes del nervio vago o del frénico. Se han reportado schwannomas dependientes del tejido pulmonar, pero hasta donde tenemos conocimiento, no hay ningún caso informado que dependa de un nervio periférico de la pleura visceral.

Este tumor tiene variedades benignas y malignas; se puede considerar que la encontrada en este caso era benigna, tanto por sus características macroscópicas como por el estudio histopatológico; sin embargo, llama la atención que, en esta paciente en particular, la muestra de biopsia no fue positiva para S-100, como suelen ser todos los schwannomas benignos.

Cuando se detecta este tipo de tumores, el tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica que, de no ser total, puede originar recurrencia local.¹⁶ En algunos casos, la toracoscopia puede ser un auxiliar del tratamiento;¹⁷ sin embargo, la mayoría de los cirujanos prefiere el acceso abierto, como se utilizó en el caso presentado. Aún no se define la función de la radioterapia coadyuvante para la variedad maligna.

Esta familia de tumores tiene tendencia a ser muy resistente a la quimioterapia, aunque hay informes anecdóticos sobre la eficacia de algunos fármacos, como mitoxantrona, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, dacarbazina y vincristina. Parece que la braquiterapia será una opción terapéutica en el futuro para el tratamiento de tumores torácicos irresecables, pero aún no se cuenta con información suficiente al respecto.¹⁸

Conclusiones: El diagnóstico de schwannoma es uno de los primeros que debe considerar el cirujano cuando enfrente un tumor intratorácico. Se debe intervenir mediante toracotomía abierta y asegurar la resección total del tumor para evitar recidiva. En nuestra experiencia, la resección completa evita la recurrencia de la variedad benigna sin requerir más tratamiento.

Bibliografía

1. Baser M.E, Friedman J.M, Wallace A.J, Ramsden R.T, Joe H, Evans G.R. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 2002;59 (11):1759-65.
2. Kimmelman A, Liang B.C. Familial Neurogenic Tumor Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15 (6): 1073-84.
3. Jacoby L.B, MacCollin M, Louis D.N, Mohney T, Rubio M.P, Pulaski K, et al. Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas. *Hum Mol Genet* 1994;3(3):413-911.
4. Rempel S.A, Molecular Biology of Nervous System Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15(6):979-1006.
5. MacCollin M, Willett C, Heinrich B, Jacoby L.B, Acierno J.S, Perry A, et al. Familial schwannomatosis: Exclusion of the NF2 locus as the germline event. *Neurology* 2003;60(12):1968-74.
6. Preston-Martin S, Thomas D, Wright W, Henderson B. Noise trauma in the aetiology of acoustic neuromas in men in Los Angeles County 1978-1985. *Br J Cancer* 1989;59:783-786.
7. Beall C, Delzell E, Rodu B, Sathiakumar N, Myers S. Cancer and Benign Tumor Incidence Among Employees in a Polymers Research Complex. *J Occup Environ Med* 2001;43 (10):914-24.
8. Ranta A, Winter C, Login I.S. Extracranial hypoglossal schwannoma. *Neurology* 2003;60(12):E11
9. Pavia G, Ruschioni V, Marziale P, Iannicelli E. Thoracic schwannoma in neurofibromatosis type I. A case report. *Radiol Med (Torino)* 2002;103 (3):263-7.
10. Hsu S.D. Esophageal Schwannoma. *J Formos Med Assoc* 2003;102(5):346-8.
11. Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988;19:257-64.9.
12. Tanaka H, Iuchi K, Mori T. A case of schwannoma of intrathoracic right phrenic nerve. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995;43:380-383.
13. Moinuddeen K, Baltzer J.W, Zama N. Diaphragmatic Eventration: An Uncommon Presentation of a Phrenic Nerve Schwannoma. *Chest* 2001;119(5):1615-6.
14. Frosch M.P, Anthony D.C, De Girolami Umberto. The Central Nervous System. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier- Saunders Company, 2005; p. 1411-14.
15. Aisner J, Belani C.P, Aisner S.C. Tumors of the pleura and mediastinum. En: Abeloff M, Ormitage J, Niederhuber J, Kastan M.B, McKenna W.G. *Clinical Oncology*, 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier-Churchill Livingstone, 2004; p. 1775-6.
16. Krüger M, Uschinsky K, Engelmann C. Surgical treatment of malignant thoracic schwannomas. *Zentralbl Chir* 2001;126(3):223-8.
17. Ishikawa E, Matsumura A, Ishikawa S, Nakamura K, Nose T. Combined minimally invasive approach using microsurgery and thoracoscopic surgery for resecting a dumbbell-type thoracic schwannoma. *Minim Invasive Neurosurg* 2002;45(4):251-3.
18. Harms W, Becker H.D, Krempien R, Wannenmacher M. Contemporary role of modern brachytherapy techniques in the management of malignant thoracic tumors. *Semin Surg Oncol* 2001;20(1):57-65.

Carta-cesión de la propiedad de los derechos de autor

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

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

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

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

Autor responsable

Nombre completo: _____

Firma: _____

Otros autores

Nombre completo: _____

Firma: _____

Nombre completo: _____

Firma: _____

Nombre completo: _____

Firma: _____

Nombre completo: _____

Firma: _____

Nombre completo: _____

Firma: _____

Nombre completo: _____

Firma: _____