

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 6, NÚM. 5, SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2007

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

### Oncólogos sin fronteras

Gerson Raquel

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### Tumores papilares de la mama. Estudio clínico-patológico de 86 casos en el Hospital General de México

Soria-Céspedes DR, Hernández-González M, Alcántara-Vázquez A, Ventura-Molina CV y Sandoval-Guerrero F

### Buena actividad antitumoral, combinando bevacizumab más irinotecan en pacientes con cáncer de ovario fuertemente pretratadas.

#### Reporte de cuatro casos

Téllez Bernal E, Capdeville García D, Sauza Aguilera FJ, Lobato Mendizábal E, Cruz-López J, Contreras Contreras LA, Reyes Cardoso JM, Méndez Tamariz R y Negrete Esperón KA

### Tomografía por emisión de positrones con 2-[18F]-desoxiglucosa para detectar la recurrencia del cáncer epitelial de ovario

Serrano A, Gerson R, Altamirano-Ley J, Gallardo-Rincón D, Estrada-Sánchez G, González-Enciso A, Muñoz-González D, Robles-Flores J, De la Garza-Salazar J y Dueñas-González A.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN CASO

### Melanoma de vulva, revisión de los factores pronóstico. A propósito de un caso.

Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, Román-Bassaure E y Torres-Lobatón A.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Meningioma del nervio óptico: presentación de un caso y revisión de la literatura

Fernández Orozco Ao.

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

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



**SM<sub>e</sub>O**

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 CORTÉS 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  
Av. Insurgentes Sur 1388  
Piso 8, Col. Actipán  
C.P. 03230, Del. Benito Juárez  
México D.F.  
Tels. 55 34 85 59, 55 24 10 69

Director General:  
Alejandro González Peña

Coordinador Editorial:  
Julio Cabiedes H.

Ejecutivo de Ventas:  
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:  
Martha García Lomelí

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Septiembre - Octubre, Vol. 6, Núm. 5

### 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 Zubirán"  
**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México  
**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**  
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara  
**DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL**  
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM  
**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**  
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos  
**DR. 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**  
Psicooncología

**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

**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 LOBATÓN**  
Tumores ginecológicos

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

**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES**  
Cuidados Paliativos

**DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA**  
Tumores urológicos

### Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000.00

Registro Núm. 04-2003-090317145700102

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@prodigy.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 6, NUMBER 5, SEP-OCT, 2007

### EDITORIAL

<b>Oncologist without frontiers</b> .....	115
<i>Gerson Raquel</i>	

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Breast papillary tumors. Clinical pathological study of 86 cases in General Hospital of Mexico</b> .....	117
<i>Soria-Céspedes DR, Hernández-González M, Alcántara-Vázquez A, Ventura-Molina CV and Sandoval-Guerrero F</i>	
<b>Good antitumoral activity with bevacizumab plus irinotecan in heavily pretreated patients with ovarian cancer. A Four case report</b> .....	121
<i>Téllez Bernal E, Capdeville García D, Souza Aguilera FJ, Lobato Mendizábal E, Cruz-López J, Contreras Contreras LA, Reyes Cardoso JM, Méndez Tamariz R and Negrete Esperón KA</i>	
<b>2-[18F]-deoxyglucose positron emission tomography for detecting recurrent epithelial ovarian cancer</b> .....	126
<i>Serrano A, Gerson R, Altamirano-Ley J, Gallardo-Rincón D, Estrada-Sánchez G, González-Enciso A, Muñoz-González D, Robles-Flores J, De la Garza-Salazar J and Dueñas-González A.</i>	

### REVIEW ARTICLE AND CASE PRESENTATION

<b>Vulvar melanoma, review of the pronostic factors</b> .....	134
<i>Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, Román-Bassaure E and Torres-Lobatón A.</i>	

### CASE PRESENTATION AND LITERATURE REVIEW

<b>Optic nerve sheath meningioma: case presentation and literature review</b> .....	140
---	-----

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 6, NÚMERO 5, SEPTIEMBRE-OCTUBRE, 2007

### EDITORIAL

<b>Oncólogos sin fronteras.....</b>	<b>115</b>
<i>Gerson Raquel</i>	

### ARTÍCULOS ORIGINALES

<b>Tumores papilares de la mama. Estudio clínico-patológico de 86 casos en el Hospital General de México.....</b>	<b>117</b>
<i>Soria-Céspedes DR, Hernández-González M, Alcántara-Vázquez A, Ventura-Molina CV y Sandoval-Guerrero F</i>	

<b>Buena actividad antitumoral, combinando bevacizumab más irinotecan en pacientes con cáncer de ovario fuertemente pretratadas. Reporte de cuatro casos.....</b>	<b>121</b>
<i>Téllez Bernal E, Capdeville García D, Sauza Aguilera FJ, Lobato Mendizábal E, Cruz-López J, Contreras Contreras LA, Reyes Cardoso JM, Méndez Tamariz R y Negrete Esperón KA</i>	

<b>Tomografía por emisión de positrones con 2-[18F]-desoxiglucosa para detectar la recurrencia del cáncer epitelial de ovario.....</b>	<b>126</b>
<i>Serrano A, Gerson R, Altamirano-Ley J, Gallardo-Rincón D, Estrada-Sánchez G, González-Enciso A, Muñoz-González D, Robles-Flores J, De la Garza-Salazar J y Dueñas-González A.</i>	

### ARTÍCULO DE REVISIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN CASO

<b>Melanoma de vulva, revisión de los factores pronóstico. A propósito de un caso.....</b>	<b>134</b>
<i>Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, Román-Bassaure E y Torres-Lobatón A.</i>	

### PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

<b>Meningioma del nervio óptico: presentación de un caso y revisión de la literatura.....</b>	<b>140</b>
<i>Fernández Orozco Ao.</i>	

# Oncólogos sin fronteras

## *Oncologist without frontiers*

**Dra. Raquel Gerson**

*Departamento de Oncología Médica ABC Medical Center*

La verdadera felicidad -consideraban los cínicos-, no se obtiene con la riqueza en objetos; ésta se alcanza precisamente cuando no se requiere de absolutamente nada material para ser feliz. Diógenes, discípulo de Antístenes, fue el más connotado de esta escuela; vivía dentro de un tonel, y todas sus posesiones consistían en una arpilla, un bastón, una bolsa para colocar los mendrugos de pan que le obsequiaban y una lámpara para iluminarse en la noche y en ocasiones, decía él, para poder encontrar la verdad. Su actitud ante la vida era simple y su sabiduría tan reconocida, que en una ocasión quiso conocerlo personalmente. Alejandro Magno, quien al verlo tan pobre le preguntó si era posible proporcionarle alguna cosa. Desde luego que sí, le respondió el filósofo, “proporcionéme su excelencia un poco de espacio porque me está tapando el sol”. En nuestros días, sin embargo, el concepto de cinismo está representado por la incredulidad ante la sinceridad; por la insensibilidad ante el sufrimiento de otro ser humano.

Iniciado por un valiente grupo de médicos franceses, *Medecins sans Frontiers*, en respuesta a la enorme presión popular que se desencadenó por la pandemia del SIDA y el astronómico precio de los antirretrovirales, el gobierno de Sudáfrica y enseguida los regímenes de Brasil y la India, decidieron exigir de los fabricantes un precio mucho más bajo en estos cócteles de medicamentos que les permitiera hacer frente a la crisis política que por este motivo enfrentaban. En África del Sur, el porcentaje de la población infectada era el más alto del mundo y los políticos no se sentían seguros en sus puestos sin ofrecer cuanto antes una respuesta satisfactoria.

Dos de los principales flagelos que encaramos en México, el cáncer cervico-uterino y el cáncer de mama, son combatidos por algunas drogas que desde hace tiempo, han

probado su eficacia clínica. Las instituciones de seguridad social como el IMSS e ISSSTE, ya no cuentan con los recursos para abrirse a la población, pero se ha propuesto el reforzamiento del Seguro Popular, para atender a las personas que en buena parte de la República Mexicana carecen de acceso al tratamiento médico. Los de menores recursos en Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Veracruz, Yucatán, Puebla, entre otros y los municipios con menor acceso a los servicios de salud que orbitan las zonas más afluentes del país, poco pueden hacer para proporcionar una terapia a mujeres que con gran frecuencia se encuentran solas al frente de sus familias y que además son abatidas por el cáncer.

Frente a esta situación, los oncólogos mexicanos debemos convertir en acciones nuestra sensibilidad frente al sufrimiento del prójimo. Medicamentos como los taxanos, trastuzumab, tamoxifeno, antraciclinas, inhibidores de aromataasa en mama y 5-fluoracilo, cisplatino, carboplatino, y otros que ya hace tiempo fueron ofrecidos en el mercado, deben llegar a los centros de salud en comunidades de menores recursos a precios de una fracción, respecto a los del mercado. Precisamente la Sociedad Mexicana de Oncología cuenta con la masa crítica que le permite encabezar esta lucha; organizar y asesorar en la implantación de más y mejores métodos de detección oportuna, y apoyar a nuestros colegas en el régimen del Seguro Popular con el uso del sistema en línea para hacer efectiva estas acciones que demanda con premura la población con carencias. A 2400 años de distancia, Diógenes de Sínope aprobaría nuestros esfuerzos.

**Dra. Raquel Gerson**

Departamento de Oncología Médica ABC Medical Center

*Correo electrónico: rgeron1@yahoo.com*

# Tumores papilares de la mama. Estudio clínico-patológico de 86 casos en el Hospital General de México

## *Breast papillary tumors. Clinical pathological study of 86 cases in General Hospital of Mexico*

Soria-Céspedes DR<sup>1</sup>, Hernández-González M<sup>1</sup>, Alcántara-Vázquez A<sup>1</sup>, Ventura-Molina CV<sup>1</sup>, Sandoval-Guerrero F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Patología. Hospital General de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup>Unidad de Tumores Mamarios. Hospital General de México

### Resumen

**Introducción:** Los tumores papilares de mama son una entidad no frecuente, son lesiones epiteliales proliferantes originadas en el interior de los conductos mamarios.

**Métodos:** Se revisaron 86 casos de pacientes del Hospital General de México diagnosticados como tumores papilares de mama en un periodo de 5 años.

**Resultados:** Predominaron las neoplasias papilares benignas no infiltrantes (80.23%) y 62.32% fueron múltiples. El diagnóstico clínico más frecuente fue de carcinoma de mama y la edad media de presentación fue de 47.17 años. Los carcinomas papilares de mama representaron 19.77%; un 76.47% fueron infiltrantes, afectaron por igual ambos lados de la mama y solamente un caso presentó metástasis ganglionar. La edad media de presentación fue de 65.9 años.

**Conclusiones:** En esta serie de tumores papilares de mama predominan los benignos no infiltrantes y múltiples, afectan a mujeres 20 años más jóvenes que en el carcinoma papilar. De los carcinomas papilares los infiltrantes son los más frecuentes, son de bajo grado y tienen una baja incidencia de metástasis ganglionar.

**Palabras clave:** tumores papilares, papilomas, carcinoma papilar.

### Summary

**Introduction:** The breast papillary tumors are an organization does not frequent, are proliferant epithelial lesions that are originated in the interior of breast conducts.

**Methods:** Eighty six cases diagnosed as breast papillary tumors were studied in a period of five years.

**Results:** Noninvasive benign papillary tumors predominated (80.23%) and 62.32% were multiple. The most frequent clinical diagnosis was breast carcinoma and the mean age presentation was 47.17 years old. Breast papillary carcinoma accounted for 19.77% of cases and 76.47% were invasive. Both breast sides were affected equally and only one case had nodal metastasis. The mean age of presentation was 65.9 years old.

**Conclusion:** In this study the multiple benign breast papillary tumors predominated and affected women two decades younger than papillary carcinoma. The invasive papillary carcinoma is the most frequent among malignant epithelial papillary tumors. It is of low grade malignancy and has a low incidence of nodal metastases.

**Key words:** papillary tumors, papilloma, papillary carcinoma.

### Introducción

Los tumores papilares de mama son lesiones epiteliales proliferantes originadas en el interior de los conductos mamarios, pueden ser centrales (subareolares) o periféricos, únicos o múltiples, benignos o malignos.<sup>1,2,3</sup>

Anteriormente, todos los tumores papilares mamarios eran considerados y tratados como carcinomas, posteriormente se les consideró preneoplásicas, fue Haagensen en 1951 el primero en describir las características clínicas y patológicas de los papilomas mamarios.<sup>4</sup> En 1962 Krauss y Neubecker<sup>5</sup> formularon criterios diagnósticos para poder

clasificar a los tumores papilares en benignos y malignos, criterios que aún están en vigencia.

Los tumores papilares se clasifican en infiltrantes y no infiltrantes. El principal criterio diagnóstico de los tumores infiltrantes es la invasión de la cápsula y/o del tejido mamario adyacente.<sup>1</sup> Otros autores como Agoff N *et al.*, los clasifican en papiloma benigno, papiloma con hiperplasia ductal atípica, carcinoma papilar *in situ* y carcinoma papilar invasor.<sup>6</sup>

Oyama T y Koerner F dividen a los tumores papilares no infiltrantes de acuerdo al tamaño y no de acuerdo al comportamiento en macropapilomas y micropapilomas.<sup>1</sup> Los macropapilomas son el papiloma intraductal, papiloma atípico y el carcinoma papilar *in situ* con sus variantes sólida e intraquistica. Los micropapilomas son la hiperplasia micropapilar y el carcinoma *in situ* micropapilar.

**Correspondencia:** Dra. Mercedes Hernández González (mercedes\_hdez@hotmail.com)

Dr. Danny R Soria Céspedes (dannysoria@hotmail.com)  
Hospital General de México. Unidad de Patología 310. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F, CP 06720

Los papilomas se localizan en cualquier sitio del sistema ductal, con predilección por el seno lactífero y los conductos terminales. Por su localización y número se clasifican en papilomas únicos, centrales o en papilomas múltiples y periféricos.<sup>1,2</sup> La importancia de esta subdivisión radica en que los papilomas múltiples con o sin hiperplasia atípica incrementan 3 a 7 veces el riesgo de progresar a carcinoma mamario, en cambio los papilomas únicos presentan un riesgo similar o ligeramente mayor al descrito en las lesiones fibroquísticas proliferantes, incluso si presentan hiperplasia ductal atípica.<sup>2</sup> Otros autores como Ciatto S *et al.*, Page D *et al.*, y Krieger *et al.*, informaron que los tumores papilares tienen un riesgo de 3.33, 3.35 y 3.9 veces de progresar a carcinoma mamario.<sup>7-9</sup>

Histológicamente los papilomas se caracterizan por la presencia de papilas anchas y simples, con estroma abundante que contiene colágeno, fibroblastos y algunos vasos sanguíneos. El epitelio es complejo, poco organizado, formado por dos tipos celulares: las células mioepiteliales y las células lumbinales. La identificación de las células mioepiteliales es clave para poder diferenciar las lesiones benignas de las malignas y a su vez, diferenciar el carcinoma *in situ* del invasor.<sup>10-13</sup>

En ocasiones, es difícil la identificación de las células mioepiteliales con tinción de hematoxilina y eosina, en esos casos se emplean estudios de inmunohistoquímica como por ejemplo la proteína S100, alfa actina antimúsculo liso, calponina, CD10, p63, miosina de cadenas pesadas de músculo liso, caldesmona.<sup>14</sup>

Los papilomas pueden presentar variaciones en cuanto a su estructura, algunos producen dilatación quística del conducto mamario con material seroso en su interior, a éstos se les denomina papilomas intraquísticos. Otros pueden presentar infartos, hemorragias o hialinización del estroma, esta última variante se conoce como papiloma esclerosante.<sup>1</sup>

El papiloma atípico para algunos autores es aquel papiloma que presenta en menos de un tercio de su superficie carcinoma canalicular *in situ* bien diferenciado;<sup>8, 15</sup> para otros autores el papiloma atípico es aquel que presenta hiperplasia ductal atípica.<sup>1, 6, 16, 17</sup>

El carcinoma papilar *in situ* se origina en cualquier sitio del sistema ductal, macroscópicamente es difícil diferenciarlo del papiloma. Histológicamente se caracteriza por una arquitectura compleja, las papilas son más largas que anchas, están divididas y subdivididas con varias prolongaciones delgadas, en ocasiones presentan mucha proliferación y tienen patrón cribiforme. Están revestidas sólo por una capa de células epiteliales y presentan estroma escaso o ausente. Las células presentan las mismas características que las del carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, son cúbicas a poligonales, homogéneas, con el núcleo oval, con membrana lisa y nucléolo poco evidente.<sup>1</sup> Las células tienden a separarse y pueden encontrarse células libres al igual que detritus celulares en la luz de los conductos, hecho que no es

habitual en los papilomas. A veces se observan microcalcificaciones que en el caso del carcinoma *in situ*, se localizan en la luz del conducto o en los espacios cribiformes y no en los sitios de infarto o entre las células, como ocurre en el papiloma.<sup>1</sup>

El carcinoma papilar *in situ* presenta dos variantes: la sólida y el carcinoma papilar intraquístico. La variante sólida se caracteriza por presentar células ductales con diferenciación endocrina, se presenta en mujeres mayores de sesenta años y se caracterizan clínicamente por presentar secreción hemorrágica a través del pezón.<sup>18</sup> Algunos autores dividen al carcinoma papilar intraquístico en carcinoma papilar intraquístico solo, carcinoma papilar intraquístico con invasión y carcinoma papilar intraquístico con carcinoma ductal *in situ*.<sup>10</sup>

El carcinoma papilar infiltrante presenta invasión de la cápsula y/o de la glándula mamaria, puede presentar dos patrones, el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y el segundo es el carcinoma papilar infiltrante.

Se realizó el presente estudio con el objeto de determinar las características clínicas e histopatológicas de los tumores papilares de mama en la población atendida en el Hospital General de México en un periodo de 5 años.

### Material y métodos

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de 86 casos diagnosticados como tumores papilares de mama en el Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México durante el periodo 2002 al 2006.

Las variables utilizadas fueron divididas en tres grupos: las variables clínicas (edad y localización de la lesión), anatómicas (tipo histológico, multicentricidad, infiltración de la cápsula o tejido mamario y metástasis) e inmunohistoquímica (calponina, alfa-actina antimúsculo liso, PS100) en los casos diagnosticados como carcinoma papilar.

Los tumores papilares fueron divididos de la siguiente manera:

a) Tumores papilares benignos no infiltrantes: este grupo fue subdividido de acuerdo al número de lesiones en papilomas únicos y múltiples.

b) Carcinoma papilar: este grupo fue subdividido en carcinoma papilar *in situ* (sólido, carcinoma papilar intraquístico, carcinoma *in situ* micropapilar) y carcinoma infiltrante (con patrón ductal y con patrón papilar).

Los criterios empleados para diferenciar papiloma versus carcinoma papilar son descritos en la tabla 1.

### Resultados

Se realizó la revisión de 86 tumores papilares de mama en un periodo de 5 años diagnosticados en el Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México.

Del total de casos diagnosticados como tumores papilares, 80.23% (69 casos) correspondieron a papilomas

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de los tumores papilares de mama

	Papiloma benigno no infiltrante	Carcinoma papilar
Papilas	Anchas-simples	Más largas que anchas-ramificadas-complejas
Estroma	Abundante con o sin esclerosis	Escaso o ausente
Tipos celulares	CL* y CME**	CL*
Características celulares	No monótonas	Monótonas
Detritus celulares	Escasos o ausentes no luminales	Luminales
Microcalcificaciones	No luminales	Luminales
Patrón cribiforme	Ausente	Presente
Infiltración capsular o del tejido mamario	Ausente	Presente: Carcinoma infiltrante Ausente: Carcinoma <i>in situ</i>

\*Células luminales.  
\*\*Células mioepiteliales.

benignos no infiltrantes y 19.77% (17 casos) a carcinoma papilar.

De los tumores papilares benignos no infiltrantes 37.68% fueron únicos y centrales, 62.32% fueron múltiples y periféricos.

La edad media de presentación de los tumores papilares benignos fue de 47.17 años con un rango de edad entre 12 a 86 años, con mayor frecuencia en el grupo de edades comprendido entre los 41 a 50 años (42.03%) véase la figura 1.

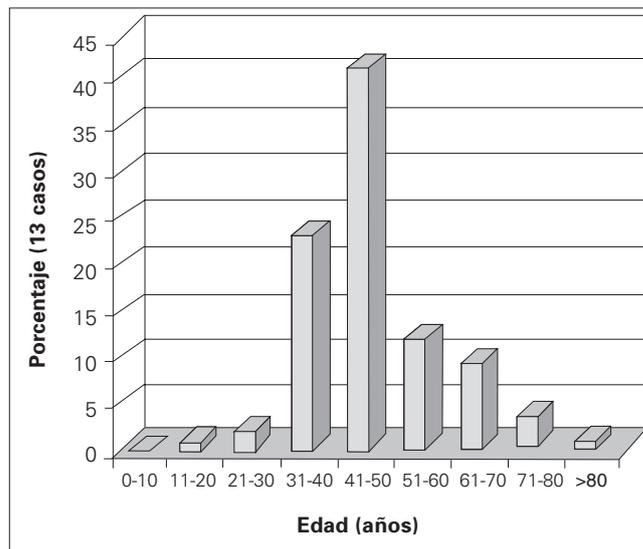
El diagnóstico clínico más frecuente en los papilomas benignos infiltrantes fue de carcinoma de mama en 43.48% (30 casos) y fueron diagnosticados como papilomas intraductales en 17.39% (12 casos) véase la tabla 2.

De acuerdo a la localización, no se pudo obtener un dato preciso ya que en 44.93% de los casos la solicitud no contó con el dato del lado de la mama afectado.

De los carcinomas papilares, el carcinoma papilar infil-

**Tabla 2.** Papilomas benignos no infiltrantes

Diagnóstico clínico	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma de mama	30	43.48
Fibroadenoma	13	18.84
Papiloma intraductal	12	17.39
Sin diagnóstico	5	7.25
Nódulo mamario	3	4.35
Quiste mamario	2	2.9
Tumor phylloides	2	2.9
Mastopatía fibrosa	1	1.4
Microcalcificaciones	1	1.4



**Figura 1.** Papilomas benignos no infiltrantes. Distribución por edad

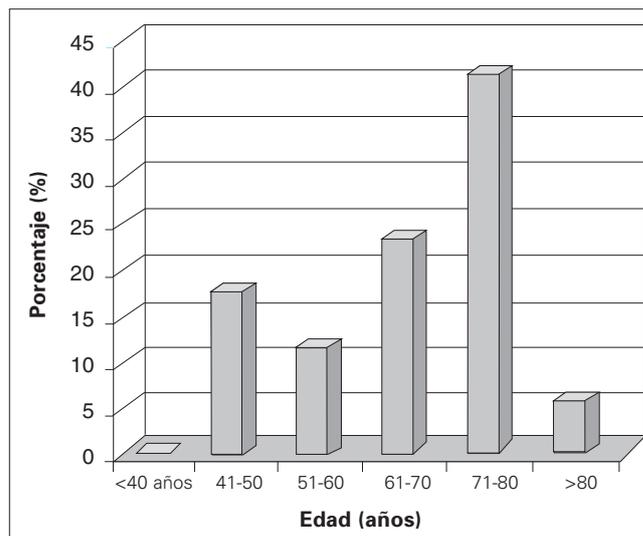
trante representó 76.47% (13 casos) y 23.53% (4 casos) correspondió al carcinoma papilar *in situ*. No se observó predilección por el lado afectado, ya que en 50% afectó tanto al lado izquierdo como al derecho.

La edad media de presentación fue de 65.9 años, con mayor afección en el grupo de edades entre los 71 a 80 años en 41.48% véase la figura 2.

El diagnóstico clínico más frecuente fue de carcinoma de mama en 88.24%, los restantes fueron diagnosticados como papiloma intraductal y fibroadenoma en 11.76%.

Solamente uno de los casos presentó metástasis en ganglios linfáticos (5.88%).

El procedimiento realizado con mayor frecuencia fue la escisión local amplia, seguido de mastectomía radical modificada véase la tabla 3.



**Figura 2.** Carcinomas papilares. Distribución por edad

**Tabla 3.** Carcinomas papilares. Procedimiento diagnóstico

Procedimiento	Frecuencia	Porcentaje
Biopsia con trucut	3	17.65
Escisión local amplia	7	41.18
Mastectomía radical modificada	5	29.41
Laminillas de revisión	2	11.76

### Discusión

Los tumores papilares forman parte del espectro de las lesiones proliferantes de la mama. La importancia del diagnóstico de los tumores papilares es primeramente diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna. De las lesiones benignas los papilomas únicos y centrales tienen un menor riesgo de progresar a carcinoma, en cambio, los múltiples y periféricos tienen mayor riesgo de progresar a carcinoma, de los tumores papilares malignos es importante poder determinar si son carcinomas *in situ* o si son infiltrantes. Actualmente, se sugiere que en caso de que el diagnóstico se realice por biopsia con trucut, éste sea seguido de tratamiento quirúrgico solamente en caso de que los papilomas presenten hiperplasia ductal con atipia, lo que algunos autores lo denominan como papiloma atípico.<sup>1, 6, 16, 17</sup>

De los tumores papilares en la presente serie predominaron los tumores papilares benignos no infiltrantes en 80.23%, es importante mencionar que de estas lesiones predominaron los papilomas múltiples en 62.32% de los casos. Estas pacientes tienen mayor riesgo de progresar a carcinoma mamario, es por esto importante el seguimiento de las mismas.

Un dato importante es la diferencia de edad de presentación de los tumores benignos en relación con los tumores papilares malignos, se observó una variación de 20 años, por tanto, las lesiones malignas papilares son más frecuentes en mujeres mayores y se podría inducir, a pesar de que no fue el objetivo del presente trabajo, que es probable que exista la progresión de las lesiones papilares, más frecuentemente las múltiples y periféricas, a carcinoma mamario.

Clínicamente, los papilomas benignos no infiltrantes fueron diagnosticados en 43.48% como carcinoma de mama y sólo 17.39% de los casos fueron diagnosticados como papilomas. Es importante tomar en cuenta estos diagnósticos diferenciales, ya que el tratamiento y el pronóstico es muy distinto.

Los carcinomas papilares de mama representaron 19.77% de todos los tumores papilares, de éstos la mayoría (76.47%) fueron infiltrantes, con el patrón de infiltración más frecuente de tipo ductal sin otra especificación. Se observó que no hubo predominio por el lado afectado y solamente en un caso se presentó metástasis ganglionar.

Los carcinomas papilares, como se observó en esta serie, son carcinomas de bajo grado, en la mayor parte de los casos presenta invasión de la cápsula o del estroma mamario

adyacente y en un porcentaje muy bajo dan metástasis a distancia.

Como se comentó anteriormente, la edad de presentación es mayor en relación con los papilomas, clínicamente 88.24% fueron diagnosticados como carcinoma de mama y en la mayor parte de los casos el tratamiento quirúrgico fue de escisión local amplia.

En nuestra serie del total de los tumores papilares de mama predominan los benignos no infiltrantes, de éstos la mayor parte de los casos son múltiples y periféricos. Los diagnósticos diferenciales a tomarse en cuenta son el carcinoma de mama y las lesiones fibroepiteliales. Como en las diferentes series publicadas, la edad de presentación es dos décadas menor que los carcinomas papilares; de igual manera los carcinomas papilares en la mayor parte de los casos son invasores, con patrón ductal y se comportan como tumores de bajo grado con una baja incidencia de metástasis ganglionar.<sup>1, 2, 4</sup>

### Bibliografía

- Oyama T, Koerner F. Noninvasive papillary proliferations. *Sem in Diagn Pathol* 2004;21:32-41.
- Lewis J, Hartmann L, Vierkant R et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:665-672.
- Hoon P, Yuan M, Yip G et al. Cytokeratins in papillary lesions of the breast. Is there a role in distinguishing intraductal papilloma from papillary ductal carcinoma in situ?. *Am J Surg Pathol* 2005;29:625-632.
- Haagensen C, Stout A, Phillips J. The papillary neoplasms of the breast. I. Benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 1951;133:18-36.
- Krauss F, Neubecker R. The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 1962;15:445-455.
- Agoff N, Lawton T. Papillary lesions of the breast with or without atypical ductal hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 2004;122:440-443.
- Ciatto S, Cirillo A et al. The risk of breast carcinoma subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma. Follow up study of 339 cases. *Tumori* 1991;77:41-43.
- Page D, Salthany K, Jensen R et al. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258-266.
- Krieger N, Hiatt R. Risk of breast cancer after benign diseases. Variation in histologic type, degree of atypia, age at biopsy and length of follow up. *Am J Epidemiology* 1992;135: 619-631.
- Hill C, Yeh T. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions. From intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123:36-44.
- Werling R, Hwang H, Yaziji H, Gown A. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions. A comparative study of p63, versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 2003;27:82-90.
- Moritani S, Kushima R, Sugihara H et al. Availability of CD10 immunohistochemistry as a marker of breast myoepithelial cells on paraffin sections. *Mod Pathol* 2002;15:397-405.
- Kalof A, Tam D, Veatty B, Cooper K. Immunostaining patterns of myoepithelial cells in breast lesions: a comparison of CD10 and smooth muscle myosin heavy chain. *J Clin Pathol* 2004;57:625-629.
- Collins L, Carlo V, Hwang H et al. Intracystic papillary carcinomas of the breast: A reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1002-1007.
- Tavassoli F: *Pathology of the breast* (ed 2). Stanford CT, Appleton Y Lange. 1999.
- Renshaw A, Derhagopian R, Tizol D, Gould E. Papillomas and atypical papillomas in breast core needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2004;122:217-221.
- Carder P, Garvican J, Haigh I, Liston J. Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast. *Histopathology* 2005;320-327.
- Rabban J, Koerner F, Lerwill M. Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6. *Hum Pathol* 2006;37:787-793.

# Buena actividad antitumoral, combinando bevacizumab más irinotecan en pacientes con cáncer de ovario fuertemente pretratadas. Reporte de cuatro casos

## *Good antitumoral activity with bevacizumab plus irinotecan in heavily pretreated patients with ovarian cancer. A Four case report*

Téllez Bernal E<sup>1</sup>, Capdeville García D<sup>2</sup>, Sauza Aguilera FJ<sup>3</sup>, Lobato Mendizábal E<sup>4</sup>, Cruz-López J<sup>5</sup>, Contreras Contreras LA<sup>6</sup>, Reyes Cardoso JM<sup>7</sup>, Méndez Tamariz R<sup>8</sup>, Negrete Esperón KA<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Oncólogo Médico del Hospital ISSSTEP, Puebla. <sup>2</sup>Oncólogo Médico del Hospital Aranda de la Parra, León Guanajuato. <sup>3</sup>Oncólogo Médico del Hospital General Regional IMSS Culiacán, Sinaloa. <sup>4</sup>Hematólogo del Hospital Universitario de Puebla. <sup>5</sup>Oncólogo Médico del Hospital Regional del ISSSTE, Puebla. <sup>6</sup>Cirujano Oncólogo Hospital General Regional IMSS Culiacán, Sinaloa. <sup>7</sup>Cirujano Oncólogo del Hospital ISSSTEP, Puebla. <sup>8</sup>Departamento de Algología y Cuidados Paliativos del Hospital ISSSTEP <sup>9</sup>Departamento de Investigación del Hospital ISSSTEP, Puebla.

### Resumen

Considerables pacientes con cáncer epitelial del ovario, son tratadas de manera intensa, debido a que su enfermedad falla a diferentes líneas de tratamiento.

Nosotros informamos cuatro casos de pacientes con cáncer de ovario que no respondieron a diferentes líneas de quimioterapia y que después de haber sido intensamente pretratadas, iniciamos su manejo con la asociación bevacizumab/irinotecan, considerando que estos agentes, han probado ser eficientes al ser usados de manera independiente en cáncer de ovario en diferentes estudios Fase II. También existe una amplia experiencia con dicha asociación en el cáncer de colon.

Sorprendentemente, una paciente mostró una respuesta completa mientras que otra, presentó una respuesta parcial. Las últimas dos pacientes tuvieron beneficio clínico.

Por estas razones, nosotros consideramos que este régimen debería ser estudiado en pacientes con enfermedad refractaria a platino, ya que por sí mismas son de mal pronóstico.

**Palabras clave:** cáncer de ovario, enfermedad refractaria, bevacizumab, irinotecan.

### Summary

*Many patients with epithelial ovarian cancer are heavily treated because they failed to respond to different lines of treatment.*

*We report four cases of patients with ovarian cancer who failed to different lines of chemotherapy and after they were heavily pretreated we began their management with the association of bevacizumab/irinotecan considering that those chemotherapeutic drugs have proved to be efficient used on their own against ovarian cancer in several Phase II trials. Also there is a wide experience with that association in colon cancer treatment.*

*Surprisingly, one patient showed a complete response while other had a partial response. The last two patients had good clinical benefits.*

*For those reasons we suggest that this regimen should be studied in patients who have refractory disease because they already have a bad prognosis.*

**Key words:** ovarian cancer, refractory disease, bevacizumab, irinotecan.

### Introducción

El cáncer epitelial del ovario es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en nuestro país después del cáncer de mama y el cervicouterino.<sup>1</sup>

El tratamiento para la enfermedad avanzada asocia: análogos del platino tales como el carboplatino o cisplatino y un taxano como el docetaxel o el paclitaxel.

Los resultados de dos estudios randomizados, mostraron que el cisplatino combinado con paclitaxel prolonga tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia

global en pacientes con enfermedad avanzada.<sup>2,3</sup> Dicho régimen, puede ser considerado como una terapia de primera línea.

Existen pocas alternativas para el manejo de enfermedad recurrente, especialmente si se trata de una enfermedad platino resistente y/o persistente. Además, si la enfermedad recurre no hay evidencia de que ésta pueda ser curada con algún régimen de segunda línea.<sup>4</sup>

La doxorubicina liposomal, topotecan, irinotecan, gemcitabine, vinorelbina y el etoposido oral, son considerados como agentes activos contra el cáncer de ovario. Cannistra *et al.*, en un artículo de revisión reportan un rango de respuesta al utilizar los agentes antes mencionados, de entre

**Correspondencia:** Dr. Eduardo Téllez Bernal. Dirección: Diagonal Díaz Ordaz Núm. 3906, Col. Anzures, CP 72530, Puebla, Pue. Tel.: (222) 2 37-98-80, fax: (222) 2 44-67-06 o 2 44-15-31. Correo electrónico: umoetb@yahoo.com

un 10 a 20% en pacientes con enfermedad platinó resistente.<sup>5</sup>

En la práctica diaria, el oncólogo médico tiene la posibilidad de ofrecer una buena supervivencia y posiblemente en algunos casos curación cuando las pacientes responden a la primera línea de quimioterapia, sin embargo, cuando la enfermedad es persistente o refractaria y no tiene respuesta completa después de 6 ciclos de quimioterapia con taxanos, ya que el mantenimiento con más ciclos de paclitaxel no demostró ser mejor.<sup>4, 6</sup> Las oportunidades que tenemos en segunda línea son francamente limitadas y en muchas de ellas la paliación no es adecuada, por tal motivo se emplean múltiples esquemas de quimioterapia, la mayoría de ellas con respuestas cortas al tratamiento. Esto es un gran reto, pues en ciertas ocasiones se presentan pacientes con buen estado general, lo que nos lleva a pensar en otras formas de tratamiento más efectivas, incluso algunas pacientes se encuentran angustiadas cuando a pesar de la quimioterapia se percatan que el marcador tumoral (CA 125), se encuentra incrementando sus niveles, esto las desanima y las puede llevar al abandono de su tratamiento o simplemente a desconfiar de su médico así como del futuro que les espera, por lo anterior es importante recalcar que esta neoplasia nos ofrece la ventaja de poder ser vigilada fácilmente con un marcador tumoral que nos indica la falla al tratamiento, antes de que éste se vuelva sintomático.

El bevacizumab es un anticuerpo recombinante humanizado, que se une al receptor del VEGF para inhibir la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Algunos artículos describen al bevacizumab como una droga activa contra el cáncer de ovario refractario.<sup>7-10</sup>

Nosotros comunicamos este estudio piloto de cuatro casos de pacientes tratados con la combinación de irinotecan más bevacizumab, después de haber fallado a múltiples esquemas de tratamiento (más de 3 líneas de tratamiento de quimioterapia), el común denominador de todas ellas era su buen estado general y el deseo de continuar con tratamiento que pudiera frenar el incremento del CA 125 o de su sintomatología; todas fueron informadas que este esquema no podía garantizar éxito, ya que no había experiencia en el mismo, sin embargo, con la evidencia de publicaciones que bevacizumab y el irinotecan en forma independiente, pueden alcanzar una respuesta de hasta 20% en enfermedad refractaria,<sup>7-12</sup> y conociendo el perfil de seguridad de esta combinación por una gran cantidad de literatura en cáncer de colon, decidimos iniciar este estudio con la autorización de nuestras pacientes.

El esquema de tratamiento fue a base de irinotecan a la dosis de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> seguido de bevacizumab a 5 mg/kg cada 2 semanas.

Dos pacientes fueron tratadas en Puebla, la tercera en León, y la última en Sinaloa.

Seleccionamos la dosis quincenal debido a que la expe-

riencia previa nos ha enseñado que este esquema (bevacizumab e irinotecan) tienen mejor tolerancia cuando se administra a dicho intervalo, además tuvimos especial cuidado con el irinotecan, por su toxicidad gastrointestinal, afortunadamente no se observaron eventos adversos serios por este esquema.

## Presentación de los casos

### Primer caso

Paciente de 57 años de edad a quien se le realizó laparotomía exploradora en mayo del 2004, la cual reveló la presencia de carcinomatosis peritoneal, múltiples lesiones nodulares en el lóbulo hepático derecho, múltiples nódulos en epiplón así como metástasis a ganglios linfáticos paracavales y paraaórticos. El reporte histopatológico fue de un adenocarcinoma papilar seroso.

El nivel preoperatorio del CA 125 fue reportado en 10,953 y el nivel postoperatorio disminuyó a 6,024.

Los regímenes de quimioterapia que la paciente recibió se muestran en la tabla 1.

Como resultado del último ciclo de quimioterapia, la paciente presentó un buen estado general (ECOG 0), pero desafortunadamente sus niveles de CA 125 se estaban incrementando, así que nos pidió continuar con tratamiento. Se le propusieron dos opciones: recibir bevacizumab en combinación con irinotecan o tener una vigilancia estrecha y en caso que el marcador tumoral doblara sus niveles se escogería otro tratamiento. La paciente aceptó recibir tratamiento con bevacizumab e irinotecan.

Después de haber recibido 10 ciclos con esta combinación, el CA 125 se negativizó y procedimos a dar 3 ciclos suplementarios para un total de 13. Posteriormente, se le realizó un PET scan, el cual se reportó como negativo a malignidad. Es importante mencionar que no realizamos tomografía por emisión de positrones al iniciar el tratamiento de la enferma, debido a que el CA 125 se encontraba en franca progresión y era evidente la enfermedad descrita por el cirujano.

**Tabla 1.** Tratamiento médico administrado antes de la asociación bevacizumab/irinotecan a la paciente 1.

Régimen	Ciclos administrados	Respuesta (U/mL)
Paclitaxel/Carboplatino	8	Disminución del CA 125 a 1320
Doxorrubicina liposomal/ Gemcitabine	11	Disminución del CA 125 a 55
Navelbine/ Ciclofosfamida	2	Incremento del CA 125 a 207
Tamoxifen (2 meses)	-	Incremento del CA 125 a 303
Docetaxel/ Carboplatino	1	Incremento del CA 125 a 350

Esta paciente tuvo una buena tolerancia al tratamiento, no apreciamos efectos tóxicos a nivel hematológico, que produjera retrasos en los ciclos. Desafortunadamente, un mes después del último ciclo de quimioterapia desarrolló una leucemia aguda mielomonoblástica (M4 de la clasificación morfológica del grupo Franco-Americano-Británico), seguramente inducida por los fármacos antineoplásicos previamente administrados, dicha leucemia le produjo insuficiencia respiratoria aguda y falla cardíaca, requirió ventilación mecánica y se intentó disminuir la cuenta leucocitaria con citarabina, sin embargo, no hubo respuesta y la paciente falleció por falla orgánica múltiple.

### Segundo caso

Paciente de 65 años a quien se le diagnosticó carcinomatosis peritoneal, causada por un adenocarcinoma de ovario.

Por esta razón, ella recibió varias líneas de tratamiento que se muestran en la tabla 2.

La paciente tenía un buen estado general (Karnofsky 70%). Ella continuaba con carcinomatosis peritoneal y quería recibir quimioterapia, así que le sugerimos la asociación bevacizumab/irinotecan, lo cual aceptó.

Recibe 8 ciclos, con los cuales disminuyó el CA 125 de 3200 a 1250. Sin embargo, su tolerancia al tratamiento fue inferior a lo esperado y le causaba diarrea que aunque era esporádica; en una ocasión tuvo que acudir al servicio de urgencias para ser hidratada. Después presentó un evento de leucopenia que nos obligó a discontinuar su tratamiento.

En este caso, la paciente tuvo respuesta biológica al tratamiento y mejoraron sus condiciones generales a pesar de la toxicidad gastrointestinal.

Finalmente, la paciente recibió un ciclo con topotecan, con lo que desarrollo un choque séptico debido a neutropenia grado IV que causó su muerte.

**Tabla 2.** Tratamiento médico administrado antes de la asociación bevacizumab/irinotecan a la paciente 2.

Régimen	Ciclos administrados	Respuesta (U/mL)
Carboplatino/ Ciclofosfamida	6	Actividad tumoral persistente después de laparoscopia exploradora
Paclitaxel	6	Valor negativo del CA 125 y vigilancia estrecha
<b>Aparece enfermedad recurrente (un año después)</b>		
Doxorrubicina liposomal	3	Incremento del CA 125 a 3659
Gemzar/Platino	4	El nivel más bajo del CA 125 de 796
Vinorelbine oral	3	Incremento del CA 125 a 2030
Tamoxifen (2 meses)	-	Incremento del CA 125 a 3200

### Tercer caso

Paciente de 52 años a quien se le realizó una laparotomía exploradora que reveló la presencia de cáncer de ovario que media 14.5 cm, posteriormente se realizó una histerectomía abdominal, salpingooforectomía, así como una resección parcial de epiplón y apendicetomía. El estudio histopatológico del tumor mostró que se trataba de un cistadenocarcinoma endometroide. El nivel postoperatorio del CA 125 fue de 69.

Los esquemas de quimioterapia que recibió la paciente se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3.** Tratamiento médico administrado antes de la asociación bevacizumab/irinotecan a la paciente 3

Régimen	Ciclos administrados	Respuesta (U/mL)
Docetaxel/Cisplatino	6	Completa (niveles negativos de CA 125)
<b>Se realizó una segunda cirugía y se encontró enfermedad residual</b>		
Carboplatino/ Doxorrubicina/ Ciclofosfamida	4	Incremento del CA125 a 26.2
Gemcitabine/ Doxorrubicina liposomal	1	Incremento de CA 125 a 116

No tuvo respuesta a los tratamientos, incluso sus niveles de CA 125 estaban aumentando hasta llegar a 171. Para este momento, ella se encontraba cursando con síntomas de obstrucción intestinal baja (constipación). Ante esta situación se administró bevacizumab más irinotecan, con lo cual sus síntomas mejoraron y su CA 125 disminuyó a 156.

Hasta ahora, esta paciente ha recibido 6 ciclos de tratamiento. Su médico tratante decidió mantenerla en observación y reiniciar sólo si el CA 125 se volviera a incrementar.

### Cuarto caso

Paciente femenino de 64 años de edad con el diagnóstico de cáncer de ovario bilateral. El estudio histopatológico reportó la presencia de un adenocarcinoma poco diferenciado.

En septiembre del 1998, ella se sometió a cirugía la cual resultó ser subóptima porque persistió con enfermedad residual y su nivel de CA 125 incrementó.

Los ciclos de quimioterapia que le fueron administrados se encuentran en la tabla 4.

En abril del 2006 se detecta progresión tumoral con incremento del CA 125 y una masa tumoral a nivel de fosa iliaca derecha. Una tomografía reveló que el hígado presentaba una lesión nodular que medía de 6-8 cm, la presencia de nódulos en mesenterio y en el diafragma.

**Tabla 4.** Tratamiento médico administrado antes de la asociación bevacizumab/irinotecan a la paciente 4.

Regimen	Ciclos administrados	Respuesta (U/mL)
Cisplatino/ Paclitaxel	6	CA 125 nivel normal
Carboplatino/ Gemcitabine/ Ciclofosfamida	6	*
Melfalan oral	6	*
Tamoxifen (2 años)	-	57.75

La paciente presentaba un pobre estado general, ascitis a tensión, dolor abdominal, constipación, náusea, vómito y los niveles de CA 125 para este momento reportaban 570.

Después de la administración de bevacizumab más irinotecan, su estado general mejoró. La ascitis, náusea y vómito disminuyeron significativamente, mientras que los valores del CA 125 disminuyeron a 68.65. Como resultado la paciente se ha recuperado, continúa realizando sus actividades diarias y no presenta ascitis o enfermedad palpable.

Hasta ahora la paciente ha recibido 11 ciclos y continúa con su tratamiento oncológico.

## Discusión

El irinotecan es una droga antineoplásica, que ha mostrado tener actividad contra el cáncer de pulmón y colon, algunos estudios japoneses han demostrado la eficacia de este agente en el cáncer de ovario, Bodurka et al., reportaron una respuesta parcial de 17.2%, una respuesta completa de 3%, una supervivencia libre de enfermedad de 2.8 meses con un tiempo de supervivencia medio de 10.1 meses.<sup>12</sup>

Irinotecan ha sido asociado con otras drogas antineoplásicas como la mitomicina C. Aoki et al., encontraron una respuesta global del 31%, en sus pacientes, sólo un caso tuvo respuesta completa y tres casos presentaron respuesta parcial. La duración media de respuesta fue de 30 semanas.<sup>11</sup>

La asociación de irinotecan con bevacizumab, ha sido estudiada ampliamente en cáncer de colon y sugiere que esta combinación es segura y factible.

Por otro lado, si bien el CA 125 no es un marcador específico, queda claro que ha sido utilizado por años para evaluar la respuesta a la terapia sistémica y para vigilar la presencia de enfermedad recurrente en cáncer de ovario.<sup>13</sup>

En los cuatro casos reportados, todas las pacientes estaban de acuerdo con su manejo, una de ellas presentó respuesta completa, la cual fue evaluada por un nivel negativo de CA 125 y PET scan. La cuarta tuvo una respuesta parcial, la cual fue confirmada por disminución del CA 125,

desaparición de la ascitis y del tumor palpable. Al inicio de su tratamiento el nivel era de 570 y con la administración de bevacizumab con irinotecan éste alcanzó su nivel más bajo de 68.65.

Las otras dos pacientes (segunda y tercera), tuvieron enfermedad estable con mejoría significativa de sus síntomas y disminución de los niveles de CA 125.

En nuestro grupo de pacientes, se observó leucemia secundaria en un solo caso, sin embargo, no se ha descrito que la combinación de bevacizumab con irinotecan estén asociadas a leucemogénesis, es probable que el desarrollo de la leucemia mieloblástica en el primer caso de la serie esté asociado al uso de carboplatino, cuyo riesgo relativo de leucemia es de 6.5 y está asociado a la dosis total administrada,<sup>14</sup> la asociación de otros agentes como doxorubicina y ciclofosfamida incrementan la posibilidad de leucemia.<sup>15,16</sup> La diferenciación monocítica de la leucemia, se ha observado como consecuencia del uso de paclitaxel y carboplatino asociado a la traslocación 8;<sup>16,17</sup> esta asociación en el tratamiento del cáncer de ovario ha mostrado alto riesgo leucemogénico,<sup>18</sup> en estos pacientes se sugiere el tratamiento con arabinosido de citosina como se intentó en nuestra paciente.<sup>19</sup> Nishio y cols., informan en una serie de 27 mujeres resistentes a platino y taxanes que fueron tratadas con irinotecan y etopósido, a una sola paciente que desarrolló leucemia mieloblástica, seguramente inducida por el etopósido, concluyendo estos autores que esta combinación es efectiva y bien tolerada.<sup>20</sup>

## Conclusión

Nosotros consideramos que este régimen es eficaz y seguro, y que puede ser administrado bajo un protocolo a pacientes con menos tratamientos así como también, a pacientes con enfermedad refractaria a platino, porque podría llegar a convertirse en una nueva línea de tratamiento en pacientes que tienen un pronóstico sombrío.

## Bibliografía

1. Secretaría de Salud, Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2003.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
3. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three years results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
4. Markman M, Liu P.Y, Wilczynski S et al. Phase III Trial of 12 Versus 3 Months of Maintenance Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer After Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2463.
5. Cannistra Stephen A. Medical Progress cancer of the Ovary, *N Engl J Med* 2004;351:2519-29.

6. Bell J, Brady M, Lage JM et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:156.
7. Burger R.A, Sill M, Monk B.J, Greer B, Sorosky J, Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J. Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23(16S):5009.
8. Cannistra S.A, Matulonis U, Penson R, Wenham R, Armstrong D, Burger R.A, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006;24(18S):5006.
9. Monk B.J., Choi D.C., Pugmire G, Burger R.A, Activity of bevacizumab (rhuMAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecology Oncology* 2005;96:902-905.
10. Aghajanian C, The role of Bevacizumab in ovarian cancer—An evolving story. *Gynecologic Oncology* 2006;102:131-133.
11. Aoki Y, Kurata H, Watanabe M, Fujita K, Tanaka K. Combination Chemotherapy With Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) and Mitomycin C in Platinum Refractory Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:461-64.
12. Bodurka Diane C., Levenback Charles, Wolf Judith K et al. Phase II Trial of Irinotecan in Patients With Metastatic Epithelial Ovarian Cancer or Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol*, 2003;21(2):291-97.
13. De Vita, Vincent T. Jr., Hellman Samuel, Rosenberg Steven A. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, Seventh edition, USA. Lippincott Williams & Wilkins, pp.1368.
14. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, Curtis RE, Hall P, Andersson M, Pukkala E, Sturgeon J, Stovall M. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(5):351-7.
15. Yokoyama Y, Futagami M, Fukushi Y, Sakamoto T, Higuchi T, Fujii S, Sato S, Takami H, Saito Y. Secondary acute nonlymphocytic leukemia following successful chemotherapy combining cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide for stage IV epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;263(4):206-7.
16. Toshiko Jobo, Satoko Hirano, Hiroki Hata, Hiroaki Iwaya, Rinya Sato and Hiroyuki Kuramoto: Secondary acute leukemia following chemotherapy for ovarian cancer: report of five cases. *International Journal of Clinical Oncology*. 1999;4:3.
17. Tasaka T, Matsuhashi Y, Uehara E, Tamura T, Kakazu N, Abe T, Nagai M. Secondary acute monocytic leukemia with a translocation t(8;16)(p11;p13): case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(3):621-5.
18. See HT, Thomas DA, Bueso-Ramos C, Kavanagh J. Secondary leukemia after treatment with paclitaxel and carboplatin in a patient with recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(S1):236-40.
19. Seymour JF, Juneja SK, Campbell LJ, Ellims PH, Estey EH, Prince HM. Secondary acute myeloid leukemia with inv(16): report of two cases following paclitaxel-containing chemotherapy and review of the role of intensified ara-C therapy. *Leukemia*. 1999;13(11):1735-40.
20. Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, Yoshizaki A, Kitagawa R, Ushijima K, Kamura T. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 May [en prensa].

# Tomografía por emisión de positrones con 2-[18F]-desoxiglucosa para detectar la recurrencia del cáncer epitelial de ovario

## *2-[18F]-deoxyglucose positron emission tomography for detecting recurrent epithelial ovarian cancer*

Serrano A<sup>1</sup>, Gerson R<sup>1</sup>, Altamirano-Ley J<sup>2</sup>, Gallardo-Rincón D<sup>3</sup>, Estrada-Sánchez G<sup>4</sup>, González-Enciso A<sup>5</sup>, Muñoz-González D<sup>5</sup>, Robles-Flores J<sup>5</sup>, De la Garza-Salazar J<sup>1</sup>, Alfonso Dueñas-González A<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, ABC Medical Center; México D.F. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Ángeles Interlomas. <sup>3</sup>Dirección de Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F. <sup>4</sup>Unidad PET-Ciclotrón, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. <sup>5</sup>Departamento de Cirugía Ginecooncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F. <sup>6</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad Nacional Autónoma de México; Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.

### Resumen

**Antecedentes:** El cáncer epitelial de ovario es una neoplasia ginecológica frecuente. La recurrencia se observa en más del 70% de los casos. La tomografía por emisión de positrones (PET), es un novedoso tipo de estudio imagenológico que detecta la captación aumentada de glucosa en los tejidos neoplásicos.

**Objetivo:** Determinar la capacidad del PET para detectar recurrencias de cáncer epitelial de ovario.

**Métodos:** Se realizó PET en pacientes con cáncer epitelial de ovario previamente tratado quienes durante el seguimiento desarrollaron elevación del nivel sérico del antígeno CA-125 o cuando se identificaron lesiones sospechosas de recurrencia tumoral mediante tomografía axial computarizada (CT). La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de PET, CT y antígeno CA-125 fueron calculados y comparados.

**Resultados:** Entre febrero del 2002 y mayo del 2005 se incluyeron 34 pacientes con edad promedio 55.2 años. Veintisiete pacientes tuvieron nivel sérico elevado del antígeno CA-125 (79.4%), lesiones sospechosas en la CT en 17 (50%), ambas en 14 (41.2%) y PET positiva en 29/34 pacientes (85.2%). El hígado, ganglios paraaórticos, cavidad pélvica, ganglios supraclaviculares y pulmones fueron los sitios anatómicos comúnmente detectados como positivos en la PET. El número promedio de sitios anatómicos hiper-captantes fue 2.5+/-1.3. Tamaño medio de las lesiones 3.1+/-2.1 cm, promedio de SUV-max 6.7+/-2.4. La PET, CT y el antígeno CA-125 tuvieron sensibilidad de 100, 53 y 79%, respectivamente; especificidad 71.4, 66 y 40%; valor predictivo positivo 93.3, 88 y 88%; valor predictivo negativo 100%, 23 y 25%, respectivamente.

**Correspondencia:** Dr. Alberto Serrano. Oncología Médica Centro Médico ABC. Sur 136 # 11-2c, Col. Las Américas; México, D.F., CP 01120 serranoalvera@yahoo.com.mx, fax. 5272-8430.

**Conclusiones:** La PET tiene capacidad elevada para detectar la recurrencia del cáncer de ovario epitelial, su utilidad puede verse limitada por el tamaño de las lesiones. La carcinomatosis peritoneal es detectada con baja frecuencia por la PET, pero este estudio metabólico identifica captación en diversos sitios anatómicos con mayor frecuencia que otros estudios. Se requieren ensayos clínicos para evaluar las ventajas de reinstalar el tratamiento a pacientes con cáncer de ovario recurrente detectado por PET.

**Palabras clave:** tomografía por emisión de positrones (PET), cáncer de ovario, recurrencia.

### Summary

**Background:** Epithelial ovarian cancer is a common gynaecological neoplasm. Recurrence is frequent until 70% of cases. Positron emission tomography (PET) is a novel type of imagenological study that works on the principle of detecting increased glucose uptake in neoplasm tissues.

**Objective:** To determine the capability of PET for detecting recurrence of epithelial ovarian cancer.

**Methods:** PET was performed in ovarian cancer patients who during surveillance showed increasing CA-125 serum levels or suspicious lesions detected by CAT scan. Sensitivity, specificity and positive or negative predictive values were calculated for PET, CAT scan and CA-125 antigen.

**Results:** From february 2002 to may 2005, 34 patients were included, mean age 55.2 years. Twenty seven patients had increased CA-125 antigen (79.4%), suspicious lesions on CAT scan in 17 (50%), both in 14 (41.2%) and positive PET in 29/34 patients (85.2%). Liver, para-aortic lymph nodes, pelvic cavity, supraclavicular lymph nodes and lungs were the anatomic sites most commonly affected. Average number

*anatomic sites 2.5+/-1.3. Mean size lesion 3.1+/-2.1 cm, mean SUV-max: 6.7+/-2.4. PET, CAT scan and CA-125 antigen had sensitivity of 100%, 53 and 79%; specificity of 71.4%, 66 and 40%; positive predictive values of 93.3, 88 and 88%; and negative predictive values of 100%, 23 and 25% respectively.*

**Conclusions:** *PET has elevated capability for detecting recurrence of epithelial ovarian cancer; their utility could be limited for tumor size. Peritoneal carcinomatosis is detected in low frequency through PET, but this metabolic study identifies several anatomic sites with more frequency than other studies. Clinical trials are required for evaluating advantages from reintroduce treatment in patients with recurrent ovarian cancer detected by PET.*

**Key words:** *positron emission tomography (PET), ovarian cancer, recurrence.*

### Introducción

En el 2000 se registraron mundialmente 192,379 nuevos casos de cáncer de ovario, representando 6.4% del total de las neoplasias; de estos casos, 114,240 pacientes fallecieron ese mismo año.<sup>1</sup> En México, en el 2000, el Registro Histopatológico de Neoplasias reportó 91,913 casos nuevos de cáncer; el cáncer de ovario se ubicó en el cuarto lugar entre las neoplasias de la mujer con 1,937 nuevos casos y en el sexto lugar como causa de muerte.<sup>2</sup>

El tratamiento intensivo de esta enfermedad se basa en la cirugía radical. Si se logra dejar implantes menores a 2 cm la citorreducción se considera óptima. Generalmente, la quimioterapia sigue a la resección quirúrgica y el esquema de tratamiento basado en análogos del platino y taxanos, ha logrado mejorar la expectativa de vida.<sup>3</sup> Sin embargo, entre 36 y 73% de las pacientes desarrollará recurrencia de la enfermedad; de ellas, 55 a 70% se encontrarán asintomáticas con elevación del antígeno CA 125, mientras que 35 a 45% tendrán síntomas localizados al abdomen, pelvis o ambos y 22% desarrollará enfermedad a distancia.<sup>4</sup> Se utilizan varias técnicas para detectar tempranamente la enfermedad recurrente; entre ellas: el ultrasonido, tomografía axial computarizada (CT), resonancia magnética, antígeno CA-125 y la laparotomía exploradora, cada una con diferente sensibilidad y especificidad.<sup>5</sup> Limitaciones comunes a los referidos estudios son la dificultad para identificar recurrencia con enfermedad menor a un centímetro, limitada capacidad para establecer anatómicamente los sitios de recurrencia y los costos implicados.

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es una técnica diagnóstica basada en la administración de material radioactivo que estima la actividad metabólica de los tejidos tumorales. Un ciclotrón acelera diversas partículas a las que aporta una carga positiva y transforma en emisores de positrones. Éstas son almacenadas en un campo electromagnético y luego descargadas

sobre un blanco como un haz de energía. Siguiendo a la inyección intravenosa, los positrones colisionan con los electrones del tejido tumoral y los destellos pueden ser detectados por la cámara de la PET. Varios emisores de positrones han sido empleados para realizar la PET, entre ellos flúor 18, carbón 11, oxígeno 15 y otros.<sup>6</sup>

Los progresos en el conocimiento del comportamiento metabólico de las células tumorales, establecen que ellas muestran actividad glucolítica aumentada, favorecida por varios mecanismos como el incremento de las proteínas transportadoras de glucosa en la superficie de las células tumorales (por ejemplo, receptores GLUT-1) y aumento de varias enzimas clave como la hexocinasa.<sup>6,7</sup> Un análogo de la glucosa, 2-18F-fluoro-desoxi-D-glucosa (FDG) se usa como un medio para evaluar la actividad metabólica de las neoplasias. La FDG no se metaboliza y se acumula ávidamente, por atrapamiento intracelular, lo que permite su medición por PET. La tomografía por emisión de positrones rápidamente ha ganado reconocimiento y su capacidad para detectar la recurrencia del cáncer de ovario ha sido analizada desde 1991. En México, este tipo de estudio está disponible desde hace 5 años, pero su costo ha limitado su difusión como método de diagnóstico por imagen. Éste es el primer reporte mexicano que intenta establecer la capacidad de PET para detectar la recurrencia del cáncer de ovario epitelial.

### Pacientes y métodos

Un estudio retrospectivo fue dirigido en 34 mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario epitelial que fueron tratadas en dos instituciones en quienes se realizó PET entre febrero del 2002 y mayo del 2005. Las pacientes habían sido tratadas con cirugía citoreductora y quimioterapia adyuvante o con quimioterapia de inducción seguida o no por cirugía. Los criterios para realizar la PET fueron: a) aumento en el nivel sérico del antígeno CA-125 (normal < 21 UI/mL) durante el seguimiento al menos en 2 ocasiones consecutivas, o b) hallazgos radiológicos o datos clínicos sugestivos de recurrencia. En todos los casos se realizó CT abdominal y pélvica, se compararon los hallazgos; cuando fue posible se realizó biopsia de los sitios anatómicos positivos detectados por la PET.

La tomografía por emisión de positrones con FDG se realizó en la Unidad PET-Ciclotrón de la Universidad Nacional Autónoma de México usando un aparato Siemens CTI ECAT EXACT HR. Después de la administración intravenosa de la FDG, la paciente fue puesta en reposo en una sala aislada durante un tiempo de 60 minutos para obtener la fase de captación. Posteriormente, la paciente se colocó en la mesa de una posición y se obtuvieron imágenes bidimensionales durante 7 minutos y, finalmente, se procedió a la reconstrucción de imágenes usando filtros de proyección retrógrada. Los estudios de PET fueron leídos sólo por un especialista en medicina nuclear-PET y radiología.

Tabla 1. Características generales de la población

Número de pacientes	%	
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>
<b>Etapa FIGO inicial</b>		
I	2	5.9
II	3	8.8
III	24	70.6
IV	5	14.7
<b>Tipo histológico</b>		
Poco diferenciado	13	38.2
Papilar	8	23.5
Papilar y seroso	8	23.5
Endometrioide	3	8.8
Mucinoso	1	2.9
Epidermoide	1	2.9
<b>Tratamiento inicial</b>		
Cirugía + QT adyuvante	22	64.7
QT inducción	12	35.3
<b>Agentes de QT</b>		
Paclitaxel y Carboplatino	24	70.6
Ciclofosfamida y platino	8	23.5
Gemcitabina	1	2.9
Carboplatino monodroga	1	2.9
<b>Indicación de la PET</b>		
Nivel alto de CA-125	27	79.4
Lesión sospechosa en CT	17	50.0
Ambas	14	41.2
<b>Estado clínico</b>		
Asintomático	19	55.9
Sintomático	15	44.1

FIGO: Federación Internacional de Ginecología Oncológica.  
QT: Quimioterapia, PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

Nosotros registramos la edad, etapa FIGO inicial, variedad histológica, tratamiento inicial, supervivencia global, síntomas relacionados con la actividad tumoral, nivel sérico de CA-125, hallazgos de CT y PET, localización anatómica, número y tamaño de los sitios positivos, resultados de las biopsias y el valor estandarizado de captación máxima (SUV-max, por sus siglas en inglés). SUV-max indica la actividad encontrada en una lesión y se expresa en función de la dosis inyectada y del peso del paciente, valores arriba de tres generalmente se relacionan con neoplasias malignas.

El análisis estadístico se realizó a través de los métodos descriptivos. Los hallazgos histológicos de las biopsias o la evolución clínica se consideraron como el método fidedigno de comparación. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para detectar la enfermedad recurrente por parte de la PET, CT y CA-125 fueron determinadas de acuerdo a las siguientes fórmulas: Sensibilidad =  $(VP/VP + FN) \times 100$ , Especificidad =  $(VN/VN + FP) \times 100$ ,

Valor predictivo positivo =  $(VP/VP + FP) \times 100$ , Valor predictivo negativo =  $(VN/VN + FN) \times 100$ . Donde VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo.

## Resultados

Treinta y cuatro pacientes fueron incluidas en este estudio. La edad promedio fue 55.2 +/- 10.6 años, rango 36 a 80; las características generales de la población son mostradas en la tabla 1, donde se observa el predominio de los estadios avanzados (III en 70.6%, IV en 14.9%), la variedad indiferenciada, papilar y papilar serosa fueron las más frecuentes. La cirugía citorreductora seguida de quimioterapia adyuvante fue el tratamiento inicial en 22 pacientes (64.7%) mientras que la quimioterapia de inducción con o sin cirugía citorreductora fue utilizada en 12 (35.3%). Los agentes antitumorales comúnmente utilizados fueron paclitaxel y carboplatino (70.6%). El intervalo libre de enfermedad fue 9.9 +/- 9.8 meses, mediana 6 y rango 1 a 43 meses.

La recurrencia de la enfermedad se sospechó por aumento en los niveles séricos del antígeno CA-125 en 27 pacientes (79.4%), mediana 81.7 UI/mL, rango 46 a 910 y, por hallazgos en la CT en 17 pacientes (50%); los sitios anatómicos detectados por CT fueron el hígado en 7/17 (41.2%), peritoneo 5/17 (29.4%), ganglios paraaórticos 2/17 (11.8%), ganglios pélvicos, paraaórticos, anexo y cavidad pélvica cada uno en los 17 pacientes (5.9%). En 14 de las 34 mujeres incluidas al estudio (41.2%), se observaron simultáneamente niveles elevados de CA-125 y lesiones sospechosas por CT. Al momento del diagnóstico de la enfermedad recurrente, 19 pacientes se encontraban asintomáticas (55.9%) y 15 (44.1%) refirieron síntomas abdominales difusos; el síntoma más frecuente fue dolor abdominal en 11 (73.3%), distensión en 9 (60%) y debilidad muscular generalizada en 2 (13.2%), dolor pélvico, estreñimiento y pérdida de peso cada uno en una paciente (6.6%).

La PET fue considerada positiva en 29/34 pacientes (85.2%) y negativa en 5/34 (14.8%). Los sitios anatómicos detectados por el estudio metabólico se muestran en la tabla 2; el hígado fue el órgano más frecuentemente involucrado (48.3%) (figura 1), seguido de los ganglios paraaórticos (37.9%), la cavidad pélvica (24.1%), ganglios supraclaviculares (24.1%) (figura 2), y pulmones (20.7%), entre otros (tabla 3). El promedio de sitios anatómicos positivos fue 2.5 +/- 1.3, mediana 2, rango 1 a 6. El tamaño de las lesiones fue informado en 23 / 29 estudios positivos (79.3%) con promedio 3.1 +/- 2.1 cm, mediana 2.3 y rango 1.8 a 8.6 cm. SUV-max fue reportado en 24/29 estudios positivos con promedio 6.7 +/- 2.4, mediana 6.6 y rango 3.3 a 12.2. Los cinco casos con PET negativa fueron registrados como casos verdaderos negativos mediante análisis de biopsias obtenidas por laparoscopia o por seguimiento clínico; tres de ellas tenían elevado el nivel sérico del antígeno CA-125, por lo que se

**Tabla 2.** Sitios anatómicos, con captación aumentada de FDG, detectados mediante PET.

Sitio anatómico	Número de pacientes	%
Hígado	14	48.3
Ganglios paraaórticos	11	37.9
Cavidad pélvica	7	24.1
Ganglios supraclaviculares	7	24.1
Pulmón	6	20.7
Parahiliar pulmonar	4	13.8
Peritoneo	3	10.3
Ganglios inguinales	3	10.3
Ganglios ilíacos	3	10.3
Retrovesical	2	6.9
Ovario	2	6.9
Bazo	2	6.9
Ganglios axilares	2	6.9
Ganglios mediastinales	2	6.9
Ganglios pélvicos	1	3.4
Colon	1	3.4
Pleura	1	3.4
Cuerpo vertebral	1	3.4
Ganglios paraesofágicos	1	3.4
Cerebro	1	3.4

procedió a realizar cirugía laparoscópica, otra paciente tenía el tipo histológico mucinoso, ella estaba asintomática y el CA-125 así como la PET fueron negativos, después de un seguimiento de 15 meses no había datos de recurrencia, el último caso verdadero negativo correspondió a una mujer de 52 años con variedad papilar en etapa IIIc tratada con cirugía citorreductora óptima y quimioterapia adyuvante con nivel elevado de CA-125 luego de 73 meses de seguimiento. Hubo dos casos considerados como falsos positivos, uno de ellos con nivel normal de CA-125 y CT negativa, pero con PET positiva en ganglios supraclaviculares y parahiliares, el estudio citológico fue negativo; el otro caso tenía elevado el nivel sérico de CA-125, CT negativa y PET positiva en ganglios paraaórticos, el estudio histológico fue negativo a neoplasia.

El análisis cuantitativo para la PET, CT y CA-125 se

**Tabla 3.** Análisis cuantitativo para PET, CT y antígeno CA-125.

	PET	CT	Antígeno CA-125
Sensibilidad (%)	100	53	79
Especificidad (%)	71.4	66	40
Valor predictivo positivo (%)	93.3	88	88
Valor predictivo negativo (%)	100	23	25

*PET: Tomografía por emisión de positrones; CT: Tomografía computarizada.*

**Figura 1.** Lesiones hepáticas metastásicas detectadas por PET

muestra en la tabla 3. La sensibilidad fue mayor para la PET en comparación con la obtenida en la CT y del CA-125 (100, 79 y 53, respectivamente), la especificidad fue mayor para la PET (71.4%) que para la CT (66%) o el antígeno CA-125 (40%); el valor predictivo positivo fue mayor en la PET que en los otros dos estudios (93, 88 y 88%) y el valor predictivo negativo también fue superior en la PET (100, 23 y 25%, respectivamente). La supervivencia global fue 44.4 +/- 38.2 meses, mediana 37 y rango 19 a 204 meses (IC 95% 26.9 a 61.7 meses).

### Discusión

La PET ha sido utilizada en el diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario, para investigar el cáncer primario no conocido, para estadificar el cáncer de colon, en la evaluación del linfoma y para evaluar la respuesta terapéutica en seminomas, así como para detectar la recurrencia del cáncer pulmonar de células no pequeñas, entre otras aplicaciones.<sup>6,7</sup>

La demostración temprana de actividad neoplásica recurrente,

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad de PET para detectar la recurrencia del cáncer de ovario epitelial.

Autor	Año	N = pts	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VNP (%) <sup>1</sup>	Certeza (%)
Hubner (5)	1993	51	83	80	86	76	NR
Yen (14)	2001	24	90.9	92.3	NR	NR	91.7
Nakamoto (15)	2001	24	92.3	100	NR	NR	94.3
Zimny (17)	2001	54	83	83	96	50	NR
Rose (19)	2001	17	10	42	12	36	NR
Cho (16)	2002	31	45.3	99.7	97.1	90.5	91.0
Bristow (25)	2003	22	83.3	81.8	93.8	50%	81.8
Sironi* (24)	2004	31	78	75	89	57	77
Takekuma (21)	2005	29	84.6	100	100	42.9	86.2
Nanni* (23)	2005	41	88.2	71.4	NR	NR	85.4
Bristow* (25)	2005	14	40.7	94	82.8	69.3	72
García (20)	2007	80	86.9	78.8	91.9	68.4	84.8
Thrall* (29)	2007	22	94.5	100	NR	NR	NR
Chung* (30)	2007	77	93.3	96.9	97.7	91.2	94.8
Grabiec* (28)	2007	27	82	60	NR	NR	78
Serrano	2007	34	100	71.4	93	100	NR

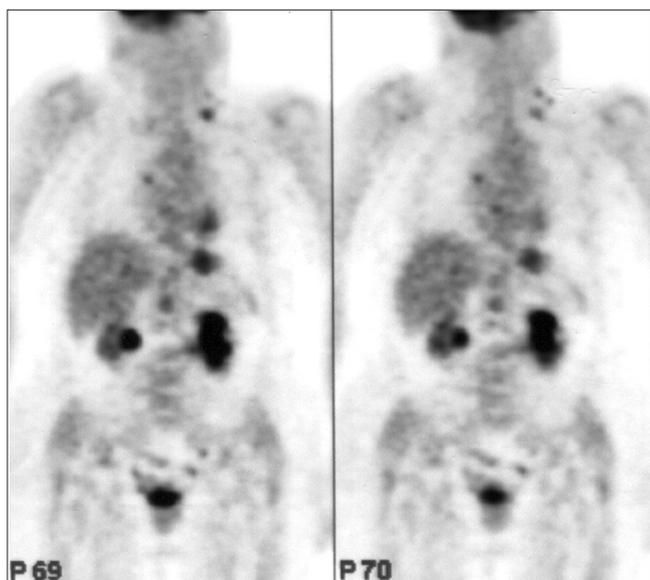
\*Estudio realizado con PET/CT. VPP: valor predictivo positivo; VNP: valor predictivo negativo; NR: no reportado.

en cáncer de ovario, puede ayudar a la reintroducción de alguna modalidad terapéutica con la intención de mejorar la supervivencia. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad recurrente de volumen pequeño es controversial y puede incluir desde la observación hasta la aparición de síntomas, tamoxifen, citorreducción quirúrgica o quimioterapia sistémi-

ca.<sup>8</sup> Los métodos no invasivos disponibles y tradicionalmente utilizados para detectar la recurrencia temprana del cáncer de ovario son el antígeno CA-125, ultrasonido, CT y la resonancia magnética. El antígeno CA-125 puede detectar enfermedad recurrente en mujeres asintomáticas, hasta con 6 meses de anticipación al desarrollo de los síntomas, su sensibilidad varía de 79 a 95% y su valor predictivo positivo se ha estimado en 100%; CT tiene sensibilidad de 40 a 93% y la resonancia magnética alcanza 35% de certeza en la identificación de lesiones mayores a 2 centímetros de diámetro.<sup>9, 10</sup>

En nuestro trabajo, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la PET para detectar enfermedad recurrente fue 100, 71.4, 93.3 y 100%, respectivamente. La utilidad de esta tecnología ha sido analizada desde 1993 en algunos estudios pequeños.<sup>10-12</sup> Varios estudios que incluyen más de 15 pacientes han sido publicados.<sup>5, 13-21</sup> (Véase la tabla 4.)

El trabajo de Hubner *et al.*,<sup>5</sup> en 51 pacientes se detectó sensibilidad de 83% y especificidad 80%; el valor predictivo para la combinación de PET y CT fue 95% y el valor predictivo negativo fue 100%. Zimny<sup>17</sup> entre 54 mujeres con cáncer de ovario observó sensibilidad de 83%, especificidad 83%, valor predictivo negativo y positivo de 50 y 96%, respectivamente, estos parámetros mejoraron a 94, 75, 50 y 98% cuando la PET se realizó por sospecha de recurrencia mediante el aumento del nivel sérico de CA-125; esta obser-



**Figura 2.** Ganglios supraclaviculares izquierdos y parahiliar derecho detectados por PET.

vación también ha sido informada por otros autores<sup>18</sup> quienes han estimado que la PET tiene sensibilidad baja (0.54) y especificidad (0.73) cuando el nivel sérico de CA-125 es normal y no hay evidencia radiológica de actividad tumoral; sin embargo, dichos valores aumentan a 0.96 y 0.80, respectivamente, cuando la PET se realiza en presencia de CA-125 aumentado.

El primer metaanálisis que valora la certeza de la PET para detectar la recurrencia del cáncer de ovario epitelial ha sido publicado,<sup>22</sup> en éste se incluyeron 21 estudios publicados entre 1972 y 2003 con un total de 318 pacientes incluidos, la sensibilidad global fue calculada en 0.94 (IC 95%, 0.93-0.96) y la especificidad en 0.65 (IC 95% 0.46-0.85), los resultados de este análisis confirman el valor de la PET para detectar la recurrencia del cáncer ovárico; sin embargo, los autores sugieren valorar cautelosamente, ya que algunos factores relacionados al diseño de cada ensayo podrían influir en la utilidad de la PET; entre dichos factores se encuentra que 10 de 17 estudios analizados incluyeron menos de 15 pacientes, 23.5% de los estudios analizados realizaron una PET-FDG abdominopélvica, 3 de 17 consideraron la presencia de enfermedad recurrente ante el aumento del CA-125, 35% de los estudios se realizaron sin cegamiento.

El presente estudio utilizó la PET para evaluar la actividad metabólica de los potenciales sitios anatómicos con recurrencia del cáncer de ovario; sin embargo, actualmente, se dispone de tecnología más avanzada llamada PET/CT, en esa modalidad una PET y CT se obtienen separadamente y luego son evaluadas por imágenes integradas simultáneamente, donde los sitios anatómicos con actividad metabólica aumentada son identificados con alta precisión, lo cual puede reducir las posibilidades de obtener un estudio falso positivo o negativo. Pocos estudios han empleado la PET/CT para detectar la recurrencia del cáncer de ovario; sin embargo, se han informado resultados similares, a los obtenidos en nuestro estudio, acerca de la sensibilidad y especificidad.<sup>23-30</sup>

En nuestro estudio el tamaño promedio de las lesiones detectadas fue 3.1 cm, rango 1.8 a 8.6 cm. Un tamaño promedio similar ha sido detectado por Bristow *et al*,<sup>25</sup> a través de PET/CT entre 28 pacientes y donde se estableció como punto de corte de detección 0.8 cm. Estudios realizados con PET/CT no muestran diferencias significativas respecto de la capacidad para detectar la enfermedad recurrente.<sup>10</sup> Aparentemente, la PET tiene limitaciones para detectar la recurrencia de la enfermedad dependiendo el tamaño de la lesión. Rose *et al*,<sup>19</sup> diseñó un estudio para evaluar la capacidad de la PET para detectar enfermedad mínima residual en pacientes tratadas con cirugía citoreductora seguida de quimioterapia adyuvante, en ese reporte con 22 mujeres, la sensibilidad fue 10% y especificidad 42%, hubo 7 falsos positivos (32%) y 9 falsos negativos

(42%) por lo que los autores consideraron que la PET no era un buen método para detectar volúmenes residuales pequeños (< 1 cm.), otros investigadores han descrito observaciones semejantes.<sup>11, 14, 15</sup>

Nosotros identificamos el hígado, ganglios paraaórticos, cavidad pélvica, ganglios supraclaviculares y los pulmones como los sitios anatómicos positivamente detectados por la PET; por otra parte, los hallazgos sugestivos de carcinomatosis peritoneal fueron observados solamente en 10.3% de los casos, mientras la CT evidenció datos sospechosos en 29.4%. Nuestro trabajo es uno de los primeros en describir detalladamente los diversos sitios anatómicos de hipercaptación de FDG en cáncer de ovario recurrente. Rose *et al*,<sup>19</sup> en 8 pacientes con PET positiva observó una paciente con lesión en el fondo del saco, 3 en la cavidad pélvica, una en ganglios paraaórticos, una con enfermedad subdiafragmática, otra en ganglios supraclaviculares y una con involucro de la pared abdominal. Nuestro estudio es el primero en describir las limitaciones de la PET para detectar carcinomatosis peritoneal. Driessens *et al*<sup>31</sup> en 13 pacientes detectó sensibilidad y especificidad de 66 y 77%, respectivamente, pero la PET mostró baja capacidad para detectar metástasis peritoneales en comparación con la CT. Sironi *et al*<sup>24</sup> en 31 pacientes con cáncer de ovario, tratadas con cirugía citoreductora y quimioterapia adyuvante durante 6 ciclos, mediante PET mostró enfermedad residual en ganglios abdominopélvicos en 16 de ellas, peritoneo en 21 y a nivel pélvico en 4, el tamaño promedio de las lesiones fue 1.7 cm, rango 0.3 a 3.2 cm. Por otra parte, en nuestro estudio es significativa la frecuencia de detección de enfermedad extrapélvica a través de la PET. Tradicionalmente, se ha considerado que el sitio más frecuente de recurrencia en el cáncer de ovario es la cavidad pélvica y el peritoneo, mientras que las metástasis extrapélvicas eran poco frecuentes.<sup>4</sup> De acuerdo a nuestras observaciones notamos que la recurrencia del cáncer de ovario epitelial frecuentemente es sistémica y no sólo localregional.

También, aquí el SUV-max fue 6.7, rango 3.3 a 12.2; este aspecto ha sido evaluado en dos estudios previos, Hubner *et al*,<sup>5</sup> informó SUV = 6.12 en casos de cáncer y 3.0 en lesiones ginecológicas benignas. Cho *et al*<sup>16</sup> entre lesiones mayores de 2 cm., observó SUV = 8.1, rango 3.7 a 16.5. Lerman *et al*,<sup>32</sup> ha analizado el comportamiento del SUV-max entre 246 mujeres sanas pre y posmenopáusicas y 39 con cáncer de ovario, en este reporte se comunicó que el SUV-max promedio en mujeres sanas fue 5.7 comparado con 9.1 en aquellas con cáncer; además, entre las mujeres sanas los autores detectaron modificaciones de SUV-max durante el ciclo menstrual, 5.0 durante la fase menstruante, 3.7 en la ovulatoria, 2.6 en la proliferativa y 2.5 en la fase secretora del ciclo menstrual; en aquel estudio se consideró que la oligomenorrea y los cambios endometriales pueden influir

en los resultados de la PET, por lo que se recomendó recorrer el punto de corte del SUV-max a 7.9 para diferenciar entre lesiones benignas y malignas estimando sensibilidad de 57% y especificidad 95%.

Ruiz-Hernández *et al.*<sup>33</sup> analizó el impacto de la PET sobre las decisiones terapéuticas en 43 mujeres con cáncer de ovario; el impacto se consideró como alto, medio, bajo o sin impacto de acuerdo con la presencia o ausencia de modificaciones en el abordaje diagnóstico o terapéutico; los autores reportaron que la PET ejerció impacto alto en 65.1% de los casos, medio en 4.6%, bajo en 20.9% y sin impacto en 9.3%; se detectaron cambios de tipo intermodalidad en 62.8% de los pacientes, por lo que los autores concluyeron que la PET puede aportar información crítica que puede cambiar el plan de tratamiento inicial de las pacientes con cáncer de ovario. Otros autores han informado resultados similares cuando se utiliza PET/CT.<sup>34, 35</sup>

En nuestro estudio no realizamos un análisis de costos, sin embargo, Smith *et al.*<sup>36</sup> evaluó este tópico a través del análisis de simulación de Monte Carlo, los autores consideraron dos vías críticas para el diagnóstico de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario recurrente: un abordaje convencional mediante laparotomía o cirugía laparoscópica sin el uso de la PET y otro incluyendo la PET; la prevalencia de la enfermedad recurrente se ubicó en 30%, la sensibilidad y especificidad de la PET variaron de 82 a 95% y 95 a 82%, respectivamente; los costos de la laparotomía, procedimiento laparoscópico, gastos médicos y días de incapacidad laboral se calcularon de acuerdo al United States Department of Labor's Bureau of Labor Statistics National Compensation Survey de 1997; utilizando 10,000 simulaciones la sensibilidad y especificidad promedio fueron 87 +/- 3% y 88 +/- 4% en el grupo con PET; se consideró que el número estimado de pacientes en quienes se evitó un procedimiento invasivo innecesario fue de 55 a 61% cuando la PET se usó en el manejo directo, también se calculó un costo promedio ahorrado de 1941.00 a 11,766.00 dólares. La estimación de costos ahorrados se atribuyó a la reducción en el número de procedimientos quirúrgicos cuando se usó la PET en la evaluación diagnóstica.

Nuevas aplicaciones para la PET en cáncer de ovario están surgiendo, por ejemplo, como método de diagnóstico diferencial de las masas anexiales,<sup>37, 38</sup> o bien, como factor pronóstico; con relación a este último punto un estudio con pocos pacientes se mostró que la PET guarda relación significativa con el grado histológico de la neoplasia, la intensidad de expresión de receptores GLUT-1 y con MIB-1, mientras que no se observó asociación con la etapa clínica; además, la expresión de transportadores GLUT-1 fue intensa en 5/8 pacientes con enfermedad avanzada y 0% en casos con etapa temprana.<sup>39</sup> En otro ensayo, el cual analizó 19 pacientes, se identificó que la PET guarda correlación con la densidad microvascular intratumoral ( $p = 0.034$ ) y la activi-

dad mitótica ( $p = 0.0448$ ) pero no con la proliferación celular, expresión de p53 ni con el grado histológico.<sup>40</sup> Otras aplicaciones para la PET han sido estudiadas y reconocidas, por ejemplo, en el cáncer de mama ha comenzado el estudio de la PET como factor predictor de la respuesta terapéutica<sup>41</sup> y en el cáncer de pulmón se acepta su uso como un método de estadificación de los ganglios mediastinales.<sup>42</sup> Avril *et al.*<sup>43</sup> diseñó un ensayo para evaluar la capacidad de PET para predecir el pronóstico en 33 mujeres con cáncer de ovario que fueron tratadas con quimioterapia primaria basada en carboplatino seguida de cirugía; los autores detectaron que la reducción del SUV-max mayor al 20% después del primer ciclo impacta la supervivencia global, 38.3 vs. 23.1 meses así como la reducción mayor al 55%, 38.9 vs. 19.7 meses.

### Conclusión

A partir de nuestro estudio es que la PET tiene capacidad elevada, superior a la tomografía computarizada y al antígeno CA-125, para detectar la recurrencia del cáncer de ovario epitelial. La diseminación sistémica es frecuente en el patrón de recurrencia, principalmente a nivel hepático, ganglionar y pulmonar, que pueden ser fácilmente detectadas por la PET; sin embargo, tiene baja capacidad para detectar carcinomatosis peritoneal.

### Bibliografía

1. Ovarian cancer statistics. <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>
2. Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2000. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. [www.dgepi.salud.gob.mx/divent/DIVEENT-INDEX.htm](http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/DIVEENT-INDEX.htm)
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1-6.
4. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002;7(Suppl. 5):20-28.
5. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]-deoxyglucose (2-[18F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.
6. Bomanji JB, Costa DC, Eli PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol* 2001;3:157-164.
7. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. PET scan imaging in oncology. *Eur J Cancer* 2003;39:1525-1534.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, 2005. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
9. Bristow RE, Simpkins F, Pannu HK, Fishman EK, Montz FJ. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:196-200.
10. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85:53-58.
11. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P, Gaspy J. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;51:175-181.
12. Casey MJ, Gupta NC, Muths CK. Experience with positron emission tomography scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:331-338.
13. Schoroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:117-122.
14. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3691-3694.

15. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T, Mandai M, Fujii S, Sakahara H, Konishi J. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1449-1454.
16. Cho SM, Ha BK, Lee LM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:391-395.
17. Zimny M, Siggikow W, Schöder W, Nowak B, Biemann S, Rath W, Buell U. 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:310-315.
18. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-191.
19. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FJ. Positron emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001;82:17-21.
20. Garcia-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, Aramendia JM, Garrastachu MP, Lopez-Garcia G, Richter JA. Diagnostic accuracy of FDG-PET in the follow-up of platinum sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;february, Epub ahead of print.
21. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005;10:177-181.
22. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena-Gutierrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:161-173.
23. Nanni C, Rubello D, Farsand M, De Laco P, Sansonivi M, Erba P, Rampin L et al. (18)-F-FDG-PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study of 41 patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:792-797.
24. Sironi S, Mesa C, Manginoli G, Zangheri B, Aletti G, Gasavaglia E, Viganò R et al. Integrated FDG/PET-CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233:433-440.
25. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Chade C, Zahurak ML, Fishman EK, Wahl RL, Montz FJ. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90:519-528.
26. Bristow RE, Giuntoli RL, Pannu HK, Schulik RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:294-300.
27. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005;56:263-268.
28. Grabcic M, Walentowicz M, Nowicki P. The value of FDG-PET/CT, ultrasound and CT in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. *Ginekol Pol* 2006;77:746-752.
29. Thrall MM, De Loia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105: 17-22.
30. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK et al. Role of [(18)F]FDG-PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:480-486.
31. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:130-134.
32. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lieushitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18-FDG endometrial and ovarian up-take in pre and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nuclear Med* 2004;45:266-271.
33. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena L, Jimenez-Vicioso A et al. Impact of positron emission tomography with FDG-PET in treatment of patients with suspected recurrent ovarian cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:113-126.
34. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Viganò R, Ribaiotti E, Barnaghi D et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34: 658-666.
35. Sincok B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:271-276.
36. Smith GT, Hubner KF, McDonald T, Thie JA. Cost analysis of FDG PET for managing patients with ovarian cancer. *Clin Pos Imag* 1999; 2:63-70.
37. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Riever A, Kreinberg R, Brambs HJ, Reske SN. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG-PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-788.
38. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149.
39. Kurokawa T, Yoshida Y, Korokawa K, Tsuchida T, Ozakawa H, Fujibayashi Y et al. Expression of GLUT-1 glucose transfer cell proliferation activity and grade tumor correlate with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by PET in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer* 2004;109:926-932.
40. Cho SM, Park YG, Lee JM, Byun JY, Lee JM, Lee KY et al. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in patients with recurrent ovarian cancer: in comparison with vascularity, Ki-67, p53, and histologic grade. *Eur Radiol* 2007;17:409-417.
41. Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Link JM, Monosima S, Muzi M et al. 18F-FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with blood-flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Nuclear Med* 2004;45:1829-1837.
42. Pass HI. Mediastinal staging 2005: pictures, scopes and scalps. *Semin Oncol* 2005;32:269-278.
43. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehring J, Rutke S, Weber WA et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7445-7453.

# Melanoma de vulva, revisión de los factores pronóstico. A propósito de un caso

## *Vulvar melanoma, review of the pronostic factors*

Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, Román-Bassaure E, Torres-Lobatón A.

*Unidad de Ginecología Oncológica, Servicio de Oncología Núm. 111. Hospital General de México, OD.*

### Resumen

**Introducción:** El melanoma de vulva es el segundo cáncer invasor más frecuente en esta región, tiene un mal pronóstico, presenta una tendencia a recurrencia local y metástasis a distancia a través de diseminación hematogena.

**Objetivo:** Describir el caso de una paciente con melanoma de vulva, hacer una revisión de la literatura en relación con los factores pronóstico y recomendaciones actuales de tratamiento.

**Descripción del caso:** Paciente femenino de 72 años de edad, refiriendo prurito vulvar, lesión pigmentada en el sub-sitio anatómico del clítoris y adenopatía metastásica en la región inguinal derecha. El manejo quirúrgico fue vulvec-tomía radical con disección radical inguinal bilateral. El reporte histopatológico fue melanoma maligno, subtipo léntigo, maligno, 3 mm de profundidad, ganglios metastáticos negativos, sin tumor en borde ni lecho quirúrgico. La paciente no recibió adyuvancia y actualmente se encuentra sin datos de recurrencia o enfermedad metastásica.

**Conclusiones:** Los factores pronóstico que se han identificado en las mujeres con melanoma vulvar son: demográficos, localización del tumor, presencia de ganglios inguinales metastáticos y varias características del tumor (grosor, ulceración, índice mitótico, tipo histológico, ploidia DNA, angiainvasión y amelanosis macroscópicas). Las recomendaciones actuales son resección del tumor primario con margen amplio y determinación del ganglio centinela. No está indicado linfadenectomía en todos los pacientes, únicamente en los casos con ganglios clínicamente positivos.

**Palabras clave:** melanoma maligno, neoplasia de vulva, factores pronóstico.

### Summary

**Introduction:** Melanoma of the vulva is the second most common malignancy arising within the vulva and carries a poor prognosis and shows a tendency to recur locally as well as to develop distant metastases through hematogenous dissemination.

**Objective:** To describe the case of a patient with vulvar melanoma and to review the literature about the prognostic factors and current directions in the treatment of melanoma of the vulva.

**Case description:** A 72 year old woman reported the presence of itching and pigmented lesions in the periclitoral area. Clinically apparent was macroscopic metastasis in the inguinal area. The treatment was radical vulvectomy with complete bilateral inguino-femoral lymphadenectomy. The histopathologic report was of lentiginous malignant melanoma, 3 mm in thickness, negative nodes, and negative surgical margins. The patient didn't receive any adjuvant therapy. She is without evidence of recurrence or metastases.

**Conclusions:** Prognostic markers that have been identified among women with vulvar melanoma are: demographics, tumor location, presence of groin node metastases, and various tumor characteristics (thickness, ulceration, mitotic rate, histologic type, DNA ploidy, angiainvasion, and macroscopic amelanosis). Current recommendations include removal of the primary tumor by wide local excision and lymph node assessment by mapping. Not complete lymphadenectomy in all patients is indicated, only in cases of clinically positive lymph nodes.

**Key words:** malignant melanoma, vulvar neoplasm, prognostic factors.

### Introducción

El melanoma de vulva fue descrito originalmente por Hewitt en 1861, aunque es una lesión rara, corresponde al segundo cáncer invasor más frecuente que aparece en esta región, representa el 8-10% de todas las neoplasias malignas de la región vulvar y el 1.3-2.3% de todos los melanomas en la mujer.<sup>1,2</sup>

**Correspondencia:** Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Cirujano Oncólogo. Hospital Santa Fe, Unidad de Oncología. Consultorio 316 Querétaro Núm.144, Col. Roma, CP 06700, México, D.F. Teléfono: 1084 4747 ext. 7302, Tel. directo: 5858 4039. Correo electrónico: efra73@hotmail.com

Las células tumorales que originan los melanomas cutáneos, se derivan de los melanocitos que crecen en las células de la cresta neural dentro de la capa basal de la epidermis. Estas lesiones malignas de origen neuroectodérmico, pueden desarrollarse a partir de un nevo de transición o compuesto (adquirido), de ciertos nevos melanocíticos congénitos, o bien, de nevo en los melanocitos epidérmicos de la capa basal del epitelio escamoso.<sup>1,3</sup>

Las pacientes pueden tener prurito, hemorragia o aumento de tamaño de una zona pigmentada. La lesión puede estar



**Figura 1.** Melanoma de vulva

elevada o ulcerada, con tumor macroscópico amelanótico en 27% de los casos. La mayoría de los melanomas de la vulva, se encuentra en los labios menores o el clítoris; 46% se encuentran en piel lampiña, 12% en piel pilosa y 35% en ambas áreas.<sup>3</sup>

Los melanomas usualmente se presentan como lesiones pigmentadas que cambian de tamaño. La clasificación de la FIGO usada para cáncer de vulva no es aplicable para melanomas. Se han empleado dos métodos para la estadificación del melanoma. El método de microestadificación de Breslow determina el grosor de la lesión, utilizando un micrómetro ocular para medir la altura vertical total del melanoma desde la capa granular hasta el área de penetración más profunda. El método de microestadificación de Clark define los niveles de invasión que reflejan una profundidad creciente de penetración en la dermis. En 1975, Chung describió un tercer sistema de clasificar el nivel de afectación del melanoma vulvar.<sup>3-5</sup>

El tratamiento se diseña en función del pronóstico, dependiendo de la profundidad de invasión. Aunque se ha sugerido que las pacientes con melanoma de la vulva deben tratarse con cirugía radical y linfadenectomía inguinal, actualmente existe una tendencia a realizar procedimientos más conservadores.<sup>3</sup>

### Objetivo

Describir el caso de una paciente con melanoma de vulva que fue tratada quirúrgicamente con cirugía radical. Se revisan los factores pronósticos y manejo quirúrgico según la literatura médica mundial.

### Material y métodos

Se revisa el caso de una paciente con melanoma de vulva que fue atendida en la Unidad de Oncología Ginecológica, Servicio de Oncología del Hospital General de México, OD. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico. Analizamos la literatura médica publicada sobre los factores pronóstico y manejo quirúrgico usando la base de datos de MEDLINE y PubMed.

### Descripción del caso

Se trata de paciente femenino de 72 años de edad, campesina, proveniente de zona rural, con antecedentes familiares de diabetes mellitus. Negando toxicomanías. Antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 de 8 años de evolución en control con hipoglucemiantes orales. Plastia inguinal izquierda a los 62 años. Histerectomía abdominal a los 66 años por miomatosis uterina. Se reporta menarca a los 12 años, ritmo 30x3 eumenorreica hasta su última menstruación; inicia su vida sexual a los 20 años, una pareja sexual, gesta 12, para 11, aborto 1, edad de primer embarazo a los 22 años, edad de último parto a los 35 años, método de planificación no utilizó, papanicolaou nunca realizado.

El padecimiento actual lo refiere 1 año previo a la consulta. Inicia con prurito vulvar y lesión pigmentada en labio menor derecho, motivo por el cual acude con médico privado quien realiza biopsia de pliegue interlabial con reporte de melanoma maligno ulcerado con patrón fusocelular con crecimiento horizontal y vertical con límites quirúrgicos con tumor. La paciente es referida a nuestra unidad para valoración y manejo (19-02-03). A la exploración física se encontró con Karnofsky 90%. Cabeza y cuello sin alteraciones. Cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen globoso por panículo adiposo, no visceromegalias, en región inguinal derecha se palpó adenomegalia móvil de 5 mm. La exploración de genitales externos mostró una lesión pigmentada, de bordes irregulares, diámetro 3 cm, en el subsitio anatómico del clítoris que se extendía hacia ambos labios menores, sin involucrar uretra o vagina (figura 1). La especuloscopia reveló la presencia de mucosa vaginal seca, pálida y sin lesiones mucosas, el cérvix hipotrófico.

Se solicitaron estudios de laboratorio que reportaron hiperglucemia. La tele de tórax con proceso inflamatorio bronquial crónico, sin enfermedad metastásica. TAC abdomen-pelvis sin metástasis hepáticas o crecimientos ganglionares retroperitoneales o pélvicos. La revisión de laminillas por el servicio de patología del Hospital General de México reportó melanoma maligno vulvar.

La paciente se programó para tratamiento quirúrgico, previa valoración por el servicio de Medicina Interna y Anestesiología. Se hospitalizó cinco días previos al evento quirúrgico para control metabólico, la valoración preoperatoria



**Figura 2.** Vulvectomía radical

informó un riesgo quirúrgico GII/IV Goldman y ASA E2B.

El día 24-03-03 se programa para cirugía, se realiza vulvectomía radical con disección radical inguinal bilateral. Los hallazgos: melanoma vulvar en clítoris que se extiende sobre la horquilla superior, con diámetro máximo de 3 cm,



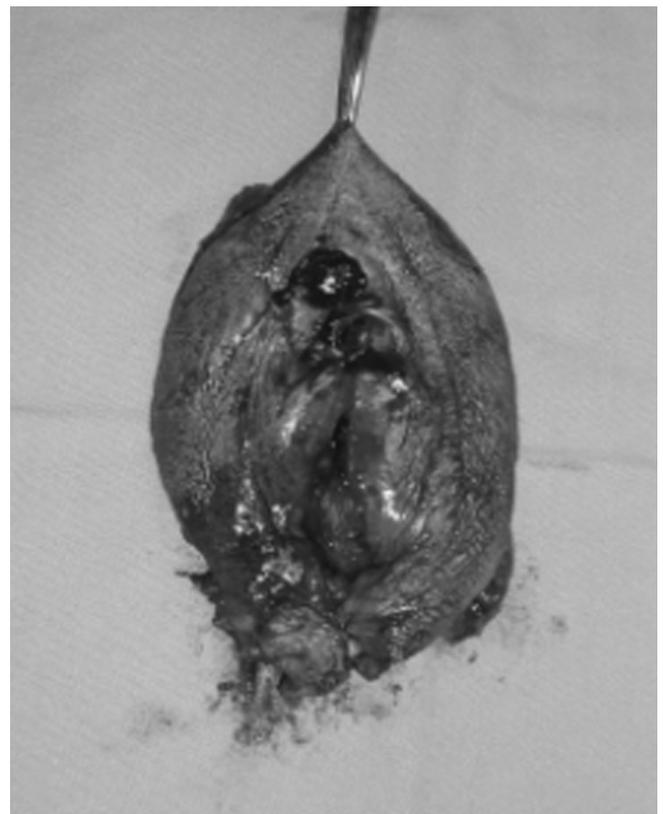
**Figura 3.** Aspecto de la región vulvar a los dos meses del postoperatorio.

que no involucra uretra, vagina; con satelitosis en labio mayor derecho tercio superior. Ganglio inguinal superficial derecho pigmentado sospechoso de malignidad (figura 2). Se colocó drenaje a succión cerrada en región inguinal bilateral. Sin incidentes o accidentes transoperatorios. Presentó descontrol metabólico en las primeras 48 h del postoperatorio y posteriormente con evolución satisfactoria, se egresa a su domicilio (1-04-03) metabólicamente compensada, sin datos de infección del sitio quirúrgico, sin evidencia de necrosis de los colgajos, con sonda foley a derivación y con drenajes funcionando, drenando material serohemático.

En el postoperatorio temprano presentó como complicación linfocele de región inguinal derecha; necrosis de colgajos e infección de herida quirúrgica de región inguinal izquierda, los cuales se resolvieron de forma ambulatoria y sin mayores complicaciones tardías como estenosis introital, relajación pélvica, incontinencia urinaria o linfedema (figura 3).

El reporte de patología quirúrgica fue melanoma maligno de 3 mm de profundidad (crecimiento vertical), subtipo histológico léntigo maligno, sin tumor en bordes, ni lecho quirúrgico. Hiperplasia sinusal en 7 de 7 ganglios de ingle izquierda y en 8 de 8 ganglios de ingle derecha (figura 4).

La paciente no recibió adyuvancia y actualmente se encuentra sin datos de recurrencia o enfermedad metastásica a 3 años de seguimiento.



**Figura 4.** Pieza quirúrgica

## Discusión

Aunque es una lesión rara, el melanoma es la segunda neoplasia maligna más frecuente de vulva, corresponde al 5-10% de todas las lesiones primarias de esa región.<sup>2</sup> En la Unidad de Oncología del Hospital General de México, se reporta una casuística de 6.1% (7 casos) de melanoma maligno, a través de un análisis retrospectivo de 20 años de neoplasias malignas de la vulva por el Dr. Torres-Lobatón.<sup>6</sup> Debido a que es una entidad rara, la mayoría de los reportes provienen de estudios retrospectivos, de periodos prolongados en instituciones oncológicas de concentración;<sup>1, 2, 7</sup> por ejemplo, en el MD Anderson Cancer Center se reportaron 51 casos de melanoma de vulva en un periodo de 25 años.<sup>8</sup>

Solamente existen dos reportes que calculan la incidencia de melanoma vulvar en la población: un estudio Norteamericano de la base de datos del Instituto Nacional de Cáncer (INC) y un estudio Sueco.<sup>9</sup>

Weinstock,<sup>10</sup> del INC encontró en la base de datos, 203 casos de melanoma vulvar diagnosticados entre 1973 y 1987, los cuales representaron 1.3% de todos los melanomas entre las mujeres, se calculó una incidencia anual del 0.108/100,000 mujeres. En el estudio Sueco se calculó una incidencia anual de 0.14/100,000 mujeres.<sup>11</sup>

No existe ningún reporte de la incidencia de melanoma vulvar en la población mexicana, únicamente reportes de casos o estudios retrospectivos del manejo quirúrgico de cáncer de vulva.

El melanoma de vulva es más frecuente en mujeres blancas con un riesgo relativo de 2.6, comparada con mujeres afroamericanas o asiáticas. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 66 años.<sup>10, 11, 12</sup> El 30% de los melanomas vulvares se presentan en el área periclitóidea, 27% labios mayores, 19% labios menores, 11% área periuretral y 4% en introito vaginal. Los subtipos histológicos en esta área son 57% léntigo maligno, 22% nodular y únicamente 4% melanoma de extensión superficial. Las características clínicas en etapas tempranas incluyen lesión nodular, superficie elevada o prurito. En etapas más avanzadas se presenta dolor, sangrado, ulceración, exudado, metástasis inguinales. La mayoría de los melanomas son de color café o negro, y de forma plana o nodular.<sup>13</sup>

En nuestro caso se trata de una mujer anciana, sin factores de riesgo relacionados con la raza, las características clinicopatológicas son lo que respecta a la literatura mundial, como sintomatología, localización del tumor y reporte histopatológico.

El sistema de clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) debe utilizarse en estas pacientes porque determina mejor el pronóstico y tratamiento.<sup>14, 15</sup> En nuestro servicio no empleamos la clasificación de la FIGO en melanomas de vulva, se utiliza el sistema de Clark, o bien, el Breslow donde se reporta la profundidad de invasión

en mm. De acuerdo al TNM esta paciente es etapa clínico-patológica IIA debido a que el nivel de invasión fue de 3 mm, sin evidencia de metástasis ganglionares.

Las modalidades terapéuticas para el manejo quirúrgico del melanoma de vulva pueden clasificarse en 4 categorías:

1. Vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral.

2. Escisión local radical con algún tipo de evaluación unilateral de los ganglios inguinales: disección inguinal unilateral o recientemente se sugiere evaluación unilateral del ganglio centinela.

3. Escisión local radical incluyendo vulvectomía simple, hemivulvectomía o escisión local amplia con alguna forma de evaluación de los ganglios inguinales.

4. Combinación de quimiorradioterapia en la ausencia de cualquier intervención quirúrgica.<sup>1</sup>

Tradicionalmente, se ha sugerido la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral, para cualquier tipo de cáncer de vulva incluyendo melanoma. Sin embargo, actualmente la práctica más común es realizar una escisión local radical preservando el mayor tejido sano y funcional posible. Con base en estudios fase III de pacientes con melanoma cutáneo, la recomendación actual es la escisión amplia con un margen de 1 cm de piel de apariencia normal para melanomas menores de 1 mm de espesor; 2 cm de margen puede ser seguro para melanomas de 1-4 mm de espesor (melanomas intermedios). En melanomas gruesos (>4 mm grosor), presentan un riesgo de fallo local que excede del 10-20%. Un margen de 2 cm probablemente es seguro, si bien hasta la fecha ningún ensayo clínico asignado al azar ha estudiado específicamente este tipo de lesiones en lo que respecta a los márgenes quirúrgicos. Disaia,<sup>3</sup> sugiere una escisión radical local con un margen de 3-4 cm en lesiones más gruesas. En todos los casos, el margen debe ser por lo menos de 1 cm de espesor, extendiéndose a través de la grasa subcutánea hasta la fascia muscular.<sup>1, 9, 16</sup>

La linfadenectomía regional en melanomas cutáneos, ha sido recomendada cuando hay metástasis ganglionares clínicamente demostrables y para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante, este tipo de escisión se llama disección terapéutica. Otras publicaciones recomendaban extirpar los ganglios inguinales, incluso cuando tenían apariencia normal en aquellas pacientes que presentaban un riesgo elevado de desarrollar metástasis ganglionares, esta escisión se denomina disección electiva o profiláctica, actualmente no se ha encontrado algún beneficio en la supervivencia global ni libre de enfermedad, el papel de la linfadenectomía electiva en estos casos es más pronóstico que terapéutico. Recientemente, se ha demostrado la utilidad de la linfadenectomía regional selectiva. Este punto de vista se basa en una técnica de cartografiado (mapping) linfático intraoperatorio y en la identificación conocida como "centinela" de los ganglios linfáticos.

El papel del ganglio centinela en el manejo de los melanomas ginecológicos permanece poco claro, no existen reportes de estudios prospectivos al respecto, únicamente informes de casos.<sup>9, 17, 18, 19</sup> Las recomendaciones actuales son: biopsia del ganglio centinela en mujeres con melanomas vulvares de 1-4 mm de grosor, con ganglios clínicamente negativos, el beneficio de una mejor clasificación y selección de grupos de riesgo esperan su confirmación con los estudios efectuados principalmente en Estados Unidos.<sup>9, 20</sup>

En relación con nuestro caso, la decisión quirúrgica fue realizar vulvectomía radical con disección inguinal bilateral debido a la localización del tumor y los hallazgos clínicos de metástasis inguinales, ya que las lesiones centrales se consideran factor de riesgo para metástasis bilaterales y recurrencia.<sup>21</sup> Tradicionalmente, en nuestro servicio se realizaban procedimientos más radicales, sin embargo, esta tendencia está cambiando y se busca realizar resecciones más conservadoras y emplear la técnica de ganglio centinela en aquellas pacientes que son candidatas a esta modalidad terapéutica.

La sobrevida de las pacientes con melanoma de vulva varía del 13-55%, y está relacionado con factores pronósticos como: la profundidad de invasión, grosor del tumor, patrón de crecimiento, ploidia DNA, índice celular mitótico, metástasis ganglionares, sin embargo, todos dependen del grosor del tumor.<sup>2</sup>

Los factores pronóstico para sobrevida, riesgo de metástasis inguinales y riesgo de recurrencia que han sido identificados en las mujeres con melanoma de vulva incluye:<sup>1, 2, 8, 9, 12-15</sup>

1. Características demográficas:
  - raza blanca
  - edad avanzada al momento del diagnóstico
  - historia familiar de melanoma
2. Aspectos anatómicos:
  - metástasis inguinales
  - localización de la lesión (central vs. lateral)
3. Características del tumor:
  - Angioinvasión
  - ploidia DNA
  - invasión del espacio linfovascular
  - índice mitótico elevado
  - tipo histológico
  - amelanosis macroscópica
  - grosor del tumor
  - ulceración

En el caso de melanoma vulvar, el tratamiento primario en la enfermedad temprana es la cirugía, sin embargo, en el caso de pacientes con riesgo de recurrencia, no se ha logrado un consenso internacional para justificar el uso de

tratamiento adyuvante.

El interferón a dosis altas como tratamiento adyuvante se recomienda en pacientes con factores de riesgo para recurrencia, con lo que se ha logrado aumentar el índice de supervivencia libre de recurrencia a cinco años y mejorar la supervivencia global.<sup>22</sup> Solamente existe un estudio retrospectivo del MD Anderson Cancer Center sobre el uso de terapia adyuvante en melanoma de vulva,<sup>8</sup> como no existen estudios prospectivos al respecto, se recomienda extrapolar los datos provenientes de melanomas cutáneos y considerar terapia adyuvante de dosis altas de interferón para aquellas pacientes con riesgo elevado de recurrencia.<sup>2, 13, 21</sup> Los estadounidenses consideran que el grupo de riesgo que puede ser incluido para un tratamiento adyuvante son los estadios II B y C, quienes tienen una profundidad de invasión mayor a 4 mm del tumor primario, con o sin ulceración, pero afectación de ganglios linfáticos, y pacientes con etapa clínica III con afectación ganglionar local. Los casos con etapa clínica II B (tumor primario no ulcerado) tiene riesgo intermedio con 67% de supervivencia a cinco años. En contraste, en etapas clínicas II C (tumor ulcerado) a cinco años sobreviven sólo 45% de ellos. En el caso de pacientes con metástasis microscópica única, su pronóstico es relativamente favorable, pues su supervivencia a cinco años es de casi 70%. En el caso de enfermedad que involucra a 4 o más ganglios o enfermedad macroscópica ganglionar y un tumor primario ulcerado, la supervivencia a cinco años es menor a 30%.

El uso de BCG y quimioterapia en forma adyuvante no se considera una alternativa según la información actual de la literatura.<sup>22</sup>

En nuestro caso, la paciente no recibió adyuvancia debido a que no presentaba factores de riesgo para recurrencia, no se confirmaron por patología metástasis inguinales, fue una lesión no ulcerada y de grosor intermedio.

Con base en los reportes actuales, se debe practicar una cirugía más conservadora si la paciente no tiene factores adversos, la determinación del ganglio centinela debe emplearse si existen indicaciones por el beneficio en un mejor estadiaje y selección de grupos de riesgo para tratamiento adyuvante.

## Conclusión

A pesar de que se han reportado múltiples factores pronósticos en melanoma de vulva, existen muy pocos estudios prospectivos que confirmen estadísticamente el impacto en la sobrevida, la mayoría de estos estudios son pequeños y retrospectivos, debido a que esta patología es muy rara. Actualmente, la tendencia es realizar procedimientos menos radicales, a partir de la conclusión de no existir evidencias de que el melanoma vulvar se comporte diferente al melanoma cutáneo. Por tanto, los factores pronóstico de

mayor impacto son los que se han integrado en la nueva clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC): grosor del tumor, ulceración, metástasis en ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia. De esta forma, se conoce mejor su pronóstico para supervivencia y se pueden seleccionar a los pacientes que se beneficien del tratamiento adyuvante.

#### Bibliografía

1. Irvin WP, Legallo RL et al. Vulvar Melanoma: A Retrospective Analysis and Literature Review. *Gynecol Oncol* 2001;83:457-65.
2. Raspagliesi F, Ditti A et al. Prognostic Indicators in Melanoma of the Vulva. *Ann Surg Oncol* 2000;7:738-42.
3. Disaia PJ et al. *Clinical Gynecologic Oncology. USA* : Mosby Inc. 2002:232-234.
4. Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:294-299.
5. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 2nd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins 2000:38-68.
6. Torres-Lobatón A, Plata NP, Román BE, Hernández AD, García GH. Neoplasias malignas de la vulva (análisis de 113 pacientes). *Ginec Obst Mex* 1989;57:235-241.
7. Wechter et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;50:554-562.
8. Verschraegen CF et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center:25 years later. *Internat J Gynecol Cancer* 2001;11:359-364.
9. Trimble EL, Kosary C, Mooney M, Saxman S. Melanoma of the Female Genital Tract. In Gershenson DM (ed). *Gynecologic Cancer*. United States of America: Elsevier 2004:931-939.
10. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: Patterns of incidence and population-based estimated of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1225-1230.
11. Ragnarsson-Oldding B, Johansson H, Rutqvist LE et al. Malignant melanoma of the vulva and vagina: Trends in incidence, age, distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960-1984. *Cancer* 1993;71:1893-1897.
12. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;188:670-675.
13. Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlog B et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25 year study of 219 Swedish females: Clinical observations and histopathologic features. *Cancer* 1999;86:1273-1284.
14. American Joint Committee on Cancer: Melanoma of the Skin. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer, 2002:209-217.
15. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
16. Hopkins MP, Neumunaitis-Keller J. Carcinoma of the Vulva. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:791-804.
17. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D et al. Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification with Blue Dye in Patients with Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:276-281.
18. De Hullu JA, Holleman H, Hoekstra HJ et al. Vulvar Melanoma: is there a role for sentinel lymph biopsy? *Cancer* 2002;94:486-491.
19. Abramova L, Parckh J, William PI, Rice LW et al. Sentinel Node Biopsy in Vulvar and Vaginal Melanoma: Presentation of Six Cases and Literature Review. *Ann Surg Oncol* 2002;9:840-846.
20. Padilla LR, Alfeiran RA, León E, Barra MR et al. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. *GAMO* 2005;1(S2):20-23.
21. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T et al. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994;73:2626-2632.
22. Aguilar-Ponce JL, León E, Figueroa J, Barra-Martínez R et al. Manejo

# Meningioma del nervio óptico: presentación de un caso y revisión de la literatura

## *Optic nerve sheath meningioma: case presentation and literature review*

Fernández Orozco A

Jefe del Servicio de Oncología Médica CMN 20 de Noviembre

### Resumen

**Introducción:** Los meningiomas del nervio óptico son poco frecuentes.

**Propósito:** Informar de un paciente con diagnóstico de meningioma del nervio óptico quien presentó recuperación de la visión después del tratamiento con radioterapia.

**Métodos:** La radioterapia fue administrada mediante técnica bidimensional usando cuñas y haces hemibloqueados.

**Resultados:** Hubo mejoría de la agudeza visual de 20/50 a 20/20 y el defecto del campo se resolvió.

**Conclusión:** La pérdida visual debida a meningioma del nervio óptico puede ser mejorada con la administración de radioterapia.

**Palabras clave:** meningioma, nervio óptico, radioterapia.

### Summary

**Introduction:** Optic nerve sheath meningioma are rare.

**Purpose:** To report a patient recovering vision after treatment with radiation therapy for optic nerve sheath meningioma (ONSM).

**Methods:** Radiation therapy was delivered by a two dimensional technique using wedges and half blocked beams.

**Results:** Visual acuity improved from 20/50 to 20/20 and the visual field defect resolved.

**Conclusion:** Visual loss from optic nerve sheath meningioma can improve by radiation therapy.

**Key words:** Meningioma, optic nerve, radiotherapy.

### Introducción

Los meningiomas son neoplasias que se originan de las meninges del cerebro y de la médula espinal. El primer caso descrito fue por Félix Paster en 1614.<sup>1</sup> La incidencia anual es de 2 casos por 100,000. Se considera que las neoplasias meníngeas son más frecuentes, también la neoplasia intracraneal es más común, ya que comprenden 20% del total de las neoplasias del sistema nervioso central. Del total de tumores orbitales, sólo entre 2 y 6% corresponde a meningiomas originados en el nervio óptico. En una serie de Cushing, sólo uno de 313 casos, se originó en la cubierta del nervio óptico. Casi 95% son de histología benigna y sólo 1% son malignos. El tratamiento básico es mediante cirugía. Sin embargo, para aquellos casos en los que debido al sitio de presentación, no es posible la resección completa, o cuando hay contraindicación médica para la cirugía, la radioterapia ha demostrado tener un papel importante en el control a largo plazo de estas neoplasias.<sup>1</sup>

En los últimos años, se ha avanzado mucho en la tecnología de imagen y ello ha llevado a que hoy en día, se conozcan los datos tomográficos o de resonancia que son muy sugestivos de un meningioma. Es por esto que en lesiones pequeñas y localizadas en sitios poco accesibles, o bien, en pacientes que tienen contraindicación quirúrgica, se

ha optado por dar tratamiento con radioterapia sin que previo a ello, exista corroboración histológica.<sup>2</sup>

Uno de los sitios muy poco frecuentes de presentación es el nervio óptico. El tratamiento con cirugía es muy efectivo, pero con el costo de pérdida visual. De hecho, incluso procedimientos quirúrgicos menores como sería una biopsia, llevan el riesgo de pérdida visual o de facilitar la diseminación a la cavidad orbitaria. Se presenta el caso de una persona del sexo femenino, de 39 años quien se presentó con datos de imagen característicos de un meningioma del nervio óptico, con visión conservada y cuya opción de tratamiento con cirugía implicaba la pérdida visual ante lo cual se consultó a radioterapia.

### Caso clínico

Se trata de una mujer de 39 años que acude al servicio de oftalmología por presencia de disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo. Inicialmente, se pensó en la posibilidad de papilitis, por lo que fue enviada a la Asociación para evitar la ceguera en la ciudad de México. Una tomografía mostró engrosamiento concéntrico del nervio óptico izquierdo y el diagnóstico se cambió a un probable meningioma del nervio óptico. Por lo cual fue enviada al servicio de radioterapia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre donde fue vista el día 29 de noviembre del 2000.

**Correspondencia:** Fernández Orozco A. Jefe del Servicio de Oncología Médica. CMN 20 de Noviembre. Félix Cuevas Núm. 540, Col. Del Valle.

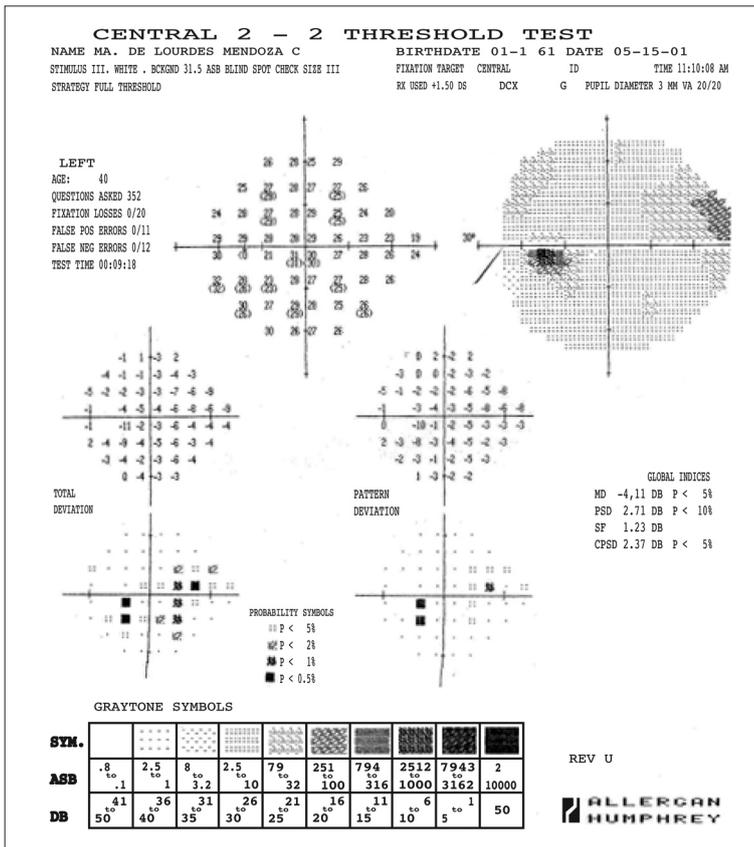


Figura 1. Estudio de campimetría de enero del 05 mostrando normalidad en la agudeza visual y en los campos visuales.

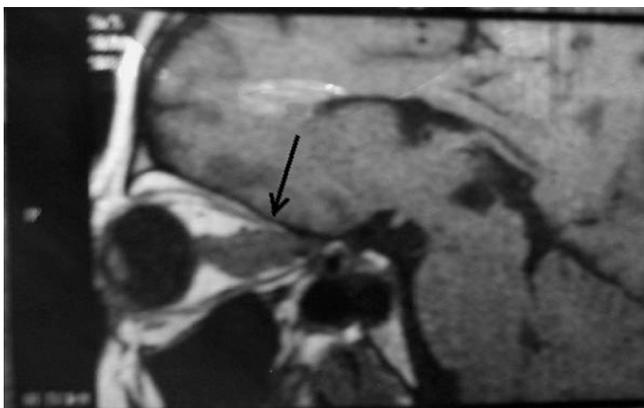


Figura 2. RMN de noviembre del 05, con imagen similar a la demostrada al diagnóstico.

En ese tiempo no se contaba con radioterapia conformal y se programó con cobaltoterapia en dosis de 54 Gy en 30 sesiones mediante técnica de dos campos con cuñas: uno oblicuo interno anterior y otro oblicuo externo, usando cuñas y bloqueando la mitad interna del haz para evitar la irradiación del segmento anterior del ojo (cristalino, córnea, cámara anterior). Terminó el tratamiento el día 17 de enero del 2001. Desde entonces en vigilancia clínica, oftalmológica

y por imagen. Recuperación completa de la visión: 20/50 a 20/20 (figura 1). En la imagen por Resonancia magnética, persiste sin cambio el tamaño de la lesión del nervio óptico (figuras 2, 3 y 4). Última valoración en julio 10, sin morbilidad tardía, con visión conservada y sin cambio en el tamaño del tumor

**Discusión:** Los meningiomas de la vaina del nervio óptico (MNO), anteriormente conocidos como los “meningiomas imposibles” (término empleado por Susac JO), debido a las dificultades en su diagnóstico y tratamiento, son neoplasias benignas que se desarrollan de la duramadre. Pueden originarse en cualquier sitio a lo largo del curso del nervio óptico: desde el globo ocular, en el área prequiasmática o intracisternal. Ocasionalmente, se ha reportado extensión hacia el espacio subaracnoideo en el segmento orbitario, del conducto o intracraneal. Al igual que en otras neoplasias, se han mencionado ciertos factores de riesgo (tabla 1). La edad media de presentación es de 45 a 50 años a diferencia del glioma del nervio óptico con edad de presentación de 9 años y siendo parecida a la del neurinoma (38.2 años). Es más frecuente en mujeres: 7:3. La evolución previa al diagnóstico es de 2 años en promedio.<sup>3,4,5</sup>

El cuadro clínico de los meningiomas del nervio óptico (MNO), se manifiesta por pérdida visual generalmente indolora. En la exploración física, puede haber datos de exoftalmos, edema o atrofia del disco.

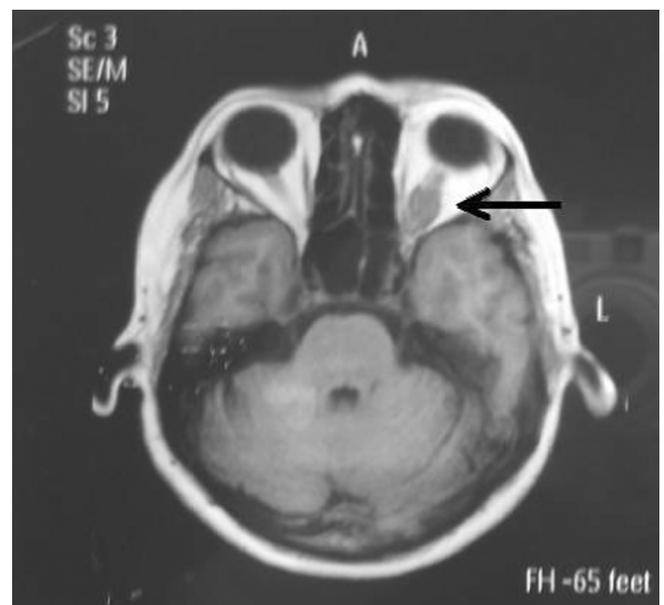
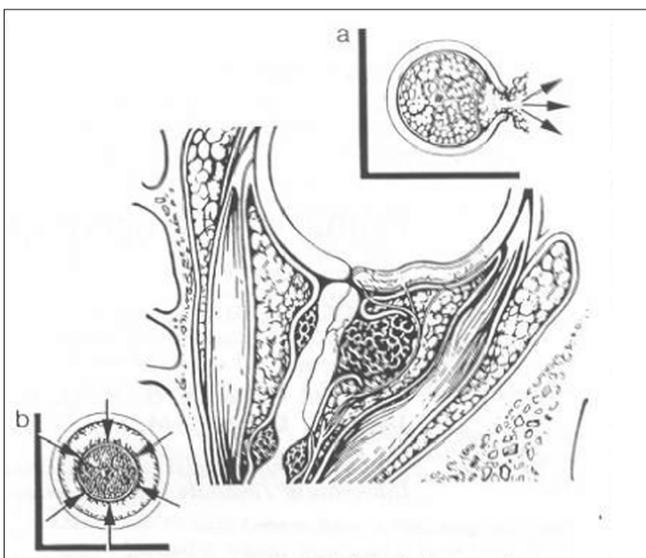


Figura 3. RMN de noviembre de 2005, mostrando la lesión del nervio óptico en el plano transversal.



**Figura 4.** RMN de diciembre 2006, en que se muestra la lesión del nervio óptico sin cambios con respecto a imágenes previas

Ocasionalmente, hay restricción de los movimientos extraoculares. Datos menos comunes son las alteraciones de la visión a color, proptosis y edema del párpado inferior. Otros datos en la exploración pueden ser edema del disco óptico y la presencia de vasos anormales en la fundoscopia. Este último dato (más importante), fue descrito inicialmente por Frisen, Hoyt y Tengroth, en 1973, y constituye parte de la tríada diagnóstica de un meningioma del nervio óptico. Estos



**Figura 5.** Diagrama que muestra la compresión crónica del nervio óptico y su flujo sanguíneo. Esto provoca papiledema y formación de "shunts" retinociliares que van de la vena central de la retina a las venas coroideas peripapilares

vasos colaterales venosos retinocoroideos son un mecanismo compensador por la compresión crónica de la vena central de la retina, estos capilares venosos, en condiciones normales son invisibles en la exploración oftalmoscópica dado que la presión en la retina y en las venas coroidales es la misma. Sin embargo, cuando la vena central de la retina tiene compresión crónica y la presión venosa en los ojos aumenta, la sangre es desviada a través de un sistema de baja presión como es el sistema capilar retinocoroidea (figura 5). Los otros dos elementos de la tríada son la pérdida visual crónica y la atrofia óptica en casos muy avanzados.<sup>1, 4, 6, 7</sup>

La pérdida visual resulta de neuropatía compresiva del nervio óptico o menos común, de la invasión al nervio.

Un estudio muy importante para corroborar la presencia de dichos vasos anormales, es la videoangiografía con indocianina. Este colorante tiene varias ventajas sobre la fluoresceína sódica y la principal es que permite la visualización de los vasos anormales desde su origen en la periferia del disco óptico hasta los sitios de drenaje en la circulación coroidea.<sup>6</sup>

Siempre es importante completar el estudio con resonancia

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de meningiomas

1. Sexo femenino.
2. Personas adultas.
3. Antecedente de irradiación craneal.
4. Antecedente de traumatismo craneal.
5. Neurofibromatosis tipo 2, que se caracteriza por pérdida parcial del cromosoma 22.
6. Otros.

cia magnética, de preferencia o una tomografía si no se cuenta con ella. La tomografía en uso desde 1973 revolucionó el diagnóstico y ahora con la resonancia magnética, se ha refinado el mismo y esto ha permitido obviar el diagnóstico histopatológico en los casos en que se sospecha de un meningioma y aún se tiene visión, ya que incluso la biopsia se asocia con un alto riesgo de pérdida visual.<sup>1, 3, 7, 8</sup>

Los datos de imagen que pueden ayudar a distinguir un meningioma de un glioma o de un neurinoma son: En la RMN en T1 con gadolinio, los meningiomas aparecen como regiones de alta intensidad de la señal. Los bordes de dichas regiones y la señal del nervio óptico normal, se definen en forma muy precisa. Cuando se trata de un MNO puro, este rodea al nervio, lo cual resulta en ensanchamiento del mismo. Ocasionalmente, sólo se ve un engrosamiento concéntrico de la vaina del nervio óptico, que lo comprime, pero sin cambios en el contorno externo del mismo. Este mismo estudio es útil para saber si el meningioma se origina en el conducto óptico, o bien, tiene extensión intracraneal

**Tabla 2.** Recurrencia de acuerdo al método de tratamiento.

Escisión completa (5 y 10 años): 7 y 20% (Mirimanoff <i>et al</i> ).
Escisión subtotal: 55-100%
Escisión subtotal más RT (5 años): 37% (Mirimanoff <i>et al</i> )
SLP posterior a escisión subtotal más RT: 98% (UCSF, usando RTC).

o si por el contrario, es un tumor intracraneal con extensión hacia la cavidad orbitaria.<sup>3,5,9</sup>

En la TAC, la invasión tumoral de la vaina del nervio óptico se puede ver como un engrosamiento difuso o segmentario. El crecimiento puede ser fusiforme, pero es más común el crecimiento uniforme. El nervio puede verse como una estructura de baja densidad dentro del tumor (como trayecto de tranvía y como una dona en los cortes coronales).<sup>1</sup>

Existen diferentes modalidades de manejo del meningioma del nervio óptico, a continuación destacamos las más comunes:

1. Observación
2. Radioterapia
3. Escisión del tumor
4. Escisión del tumor y del nervio óptico
5. Escisión más radioterapia

**Observación:** Hay muchos autores que todavía hoy en día prefieren recomendar una política de observación para aquellos casos sin déficit visual o con mínimo déficit, o bien, en aquellos en quienes la pérdida visual no está progresando y recomendar tratamiento en caso de progresión manifestada por disminución de la agudeza visual y restricción de campos visuales. El sustento de lo anterior estriba en la lenta evolución del MNO. Sin embargo, hay varias series reportadas en las cuales es inexorable la disminución de la agudeza visual con el seguimiento. Hasta hace unas dos décadas, el tratamiento recomendado era que una vez que se perdiera la visión, entonces se procedía a la cirugía. De esta

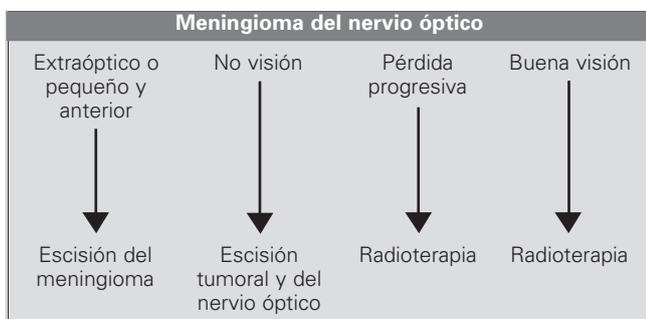
manera, se le daban unos meses o años de visión al paciente, aunque inexorablemente la visión se perdería.

En una serie de 38 casos reportada por Kennerdell *et al*, 18 de ellos fueron observados. Después de 4 años, ningún paciente mantuvo una agudeza visual de 20/50 o mejor por más de 4 años sin intervención de la radioterapia.<sup>9</sup> Egan R, también reportó en 16 pacientes observados, que ninguno mejoró con la observación.<sup>10</sup> Turbin RE *et al*, también reportaron 13 pacientes que fueron observados y en 11 de ellos, hubo disminución de la agudeza visual.<sup>4</sup> Dutton, revisando la literatura, encontró 64 casos que fueron observados y en sólo 14% de los mismos se mantuvo la visión. Una vez que se presenta, muchas veces progresa en forma rápida e inexorable, especialmente en los meningiomas situados cerca del ápex orbitario. El tratamiento con radioterapia (RT), si bien logra en la mayor parte de los casos evitar la progresión, no en todos los casos se revierte el déficit visual, por lo que es mejor un tratamiento inicial aun con mínima pérdida visual.

**Cirugía:** Si bien, hay numerosas series reportando los resultados con cirugía más o menos radioterapia (RT), casi todas ellas se refieren a los meningiomas de la cavidad craneal y hay muy pocas series reportando los resultados específicamente de meningiomas de la vaina del nervio óptico. Cuando se diagnostica una lesión neoplásica del nervio óptico, el tratamiento implica la escisión de la misma. Sin embargo, raramente se preserva la visión. En una serie de 9 casos (Clark *et al*), en todos hubo control tumoral, pero sólo en uno se preservó la visión.<sup>11</sup> Este paciente tenía un pequeño meningioma anterior que es el sitio donde la duramadre puede encontrarse no intacta, ya que justo posterior al globo ocular, la dura se separa para insertarse en la esclera junto con los nervios y arterias ciliares. Esto permite el crecimiento en la órbita, lo cual produce exoftalmos y el paciente busca consejo médico antes de que la visión disminuya. Este tipo de crecimiento, facilita la escisión y conservación de la visión. Kennerdell también reportó 10 casos tratados con cirugía, pero en sólo uno hubo mejoría de la visión.<sup>9</sup>

Sin embargo, en la porción posterior del nervio, la cubierta dural impide el crecimiento hacia la órbita y el resultado es la compresión del nervio con las alteraciones de agudeza visual y campos visuales consecutivos, así como la compresión de la vena central de la retina, lo cual conduce a edema crónico del disco óptico así como la formación de vasos de derivación ("shunts") que conectan con las venas coroideas peripapilares.

En estos casos, como ya se comentó, incluso la biopsia produce un mayor déficit visual. Por tanto, hoy en día la cirugía se reserva para los casos de MNO con extensión intracraneal; para los casos en los cuales ya no existe visión o para progresión después de radioterapia, o bien, para



**Figura 5.** Diagrama que muestra la compresión crónica del nervio óptico y su flujo sanguíneo. Esto provoca papiledema y formación de "shunts" retinociliares que van de la vena central de la retina a las venas coroideas peripapilares

cuando existen complicaciones de ésta con pérdida visual consecutiva. Algunos piensan que cuando se presentan en jóvenes por debajo de los 20 años, independientemente de la visión al diagnóstico, se opte por cirugía, ya que hay observaciones esporádicas mostrando una mayor agresividad de estos meningiomas.<sup>4, 5, 9, 11</sup>

**Cirugía y radioterapia:** Ocasionalmente, se han enviado los pacientes a RT posterior a un tratamiento quirúrgico y esto casi siempre cuando se encuentra que el meningioma (por imagen o por reporte del cirujano), ha invadido la cavidad craneal y hubo tumor residual posterior a la cirugía. En estos casos, la radioterapia es muy efectiva para el control del crecimiento del residual en el largo plazo.

**Radioterapia:** Por muchos años se ha discutido el papel de la radioterapia en la enfermedad neoplásica benigna. Como radio-oncólogos, pensamos que la misma se justifica siempre y cuando:

1. No exista ningún tratamiento para ello;
2. Que si existe, se haya probado y haya sido nada exitoso;
3. Que ponga en riesgo la vida y/o la función.

En el caso de los meningiomas intracraneales, cuando el neurocirujano considera haber dejado residual a pesar del máximo esfuerzo quirúrgico, la adición de radioterapia disminuye notablemente las recurrencias (tabla 2). La radioterapia parece inducir apoptosis en las células del meningioma y por tanto, causa cese del crecimiento tumoral más que regresión tumoral. En efecto, el tumor residual raramente disminuye de tamaño más de un 15%.<sup>2</sup> Por tanto, la meta de la RT debe de ser preservar la función neurológica y prevenir el recrecimiento. Este efecto a largo plazo, es el que ha llevado a algunos autores a considerar la radiación como manejo primario, debido a su gran efectividad y a la ausencia casi completa de morbilidad aguda y tardía. En el caso de los meningiomas del nervio óptico (MNO), el tratamiento tradicional quirúrgico, implica la resección del meningioma y casi siempre del nervio óptico y ello conlleva la pérdida visual completa. Es la pérdida funcional la que ha llevado a algunos autores a intentar tratamiento con radioterapia.

Dado que el simple procedimiento de biopsia puede dejar como secuela la pérdida visual o facilitar la diseminación del meningioma, se han correlacionado las características de imagen que con una gran precisión identifican una lesión como meningioma. Esto, sobre todo para los casos en que se conserva visión y se está contemplando la posibilidad de un tratamiento con radioterapia.

Los avances tecnológicos han hecho posible el ofrecer a muchos de estos pacientes un tratamiento con radioterapia conformacional y esto ha sido bienvenido, ya que cuando el

meningioma se encuentra adyacente a estructuras tales como el quiasma, nervio óptico, tallo cerebral etc., es posible proteger de una forma más precisa dichas estructuras.<sup>12-16</sup> Eng, reporta sobre una técnica de 3 campos hemibloqueados y demuestra una reducción importante de las dosis que reciben el quiasma óptico y el nervio óptico contralateral, así como la hipófisis.<sup>17</sup> Un refinamiento mayor es la radioterapia estereotáctica fraccionada. En estos casos, se aprovecha la gran precisión de la localización estereotáctica y la fijación rígida que permite proteger aún mejor, dichas estructuras. Si bien técnicamente es posible la radiocirugía, no es recomendada dado que la dosis que recibiría el nervio óptico es prácticamente la misma que el tumor y la probabilidad de que se pierda la visión por morbilidad, es muy alta. No se recomienda que con dosis única, el nervio óptico reciba más de 8 Gy.

Por tanto, es más recomendado la irradiación fraccionada. Si se cuenta con terapia conformacional utilizando un buen sistema de fijación, será más fácil el tratamiento. En caso de contar con radioterapia estereotáctica fraccionada, es deseable dado que la rigidez del sistema de fijación da un margen de error de sólo 1 a 2 mm por 3 a 5 con otros sistemas de fijación como el aqua plast. Esto permitirá el respeto del globo ocular sin comprometer la dosis al volumen blanco. En el caso de esta paciente aún no teníamos terapia conformacional en el servicio, por lo que utilizamos una técnica de dos campos oblicuos (figura 1), con hemibloqueo y cuñas. Esto nos permitió irradiar en forma muy precisa el espacio retroocular sin dar una dosis al cristalino tal que indujera la formación de cataratas. Después de 6 años y medio de seguimiento, conserva la visión tanto la agudeza visual como los campos visuales. Esto está acorde a lo reportado en la literatura donde aunque escasos los reportes, todos son coincidentes. Kennerdell et al, reportaron sobre 6 casos, con seguimientos de 30 a 84 meses y en todos se conservó la visión. El seguimiento fue de 3 a 7 años y en 5 de ellos la visión mejoró conforme transcurrió el seguimiento.<sup>9</sup> Richards, también informó la evolución de 4 pacientes con seguimiento mínimo de 18 meses y en todos ellos la visión mejoró o permaneció estable.<sup>18</sup>

Esta mejoría se ha visto que se presenta incluso antes de que finalice el tratamiento. Reza VM, reportó que en 4 de 35 pacientes con MNO y quienes tuvieron valoración neurooftalmológica antes y durante o inmediatamente después de la radioterapia fraccionada, hubo una mejoría de los campos visuales.<sup>19</sup>

En una revisión de 62 casos tratados en 2002 y 2003, con radioterapia, se encontró que 40.3% mantuvieron la visión, 41.2% tuvieron mejoría de la misma y sólo 18.5% presentó disminución de la agudeza visual.

La dosis actualmente recomendada es extrapolada de la dosis utilizada en meningiomas intracraneales y dado que se ha visto que no hay una relación dosis respuesta entre 50 y

75 Gy, la dosis recomendada es de 50 a 55 Gy, evitando con ello que las dosis más altas originen un mayor porcentaje de complicaciones. Sin embargo, debe señalarse que esta dosis no toma en cuenta la gravedad de la pérdida visual, el grado de atrofia óptica, el tamaño del tumor o la variación individual en la sensibilidad tumoral a la radiación. También se desconoce el mejor momento para administrar la radiación durante la historia natural de la neoplasia y que redunde en un mejor beneficio.

Si bien, la radioterapia conformal, permite disminuir la dosis a órganos vecinos, la RT no está exenta de potencial de complicaciones. La morbilidad tardía más temida es la retinopatía que casi siempre lleva a la pérdida visual. Algunos reportan cifras tan altas como 17.6% con radioterapia convencional por sólo aproximadamente 5% con radioterapia conformacional.<sup>15</sup> Otras complicaciones posibles son la neuropatía óptica, la formación de microaneurismas retinianos, la iritis persistente y la atrofia el lóbulo temporal. Asimismo, también se ha reportado la formación de cataratas, xerofthalmía, disfunción hipofisaria, pérdida auditiva y carcinogénesis. Cuando se presentan, casi siempre es antes de los 3 años de la RT a excepción de la carcinogénesis. Se recomienda que la retina no reciba más de 45 a 55 Gy en fracciones de 1.8 Gy. Las fracciones de 1.9 o mayores, conllevan el mayor riesgo de morbilidad en retina.<sup>15</sup>

Las recomendaciones del manejo del meningioma del nervio óptico se resumen en la tabla 3.

### Conclusiones

Si bien los meningiomas son las neoplasias intracraneales más comunes, la mayoría son de bajo grado, asintomáticos y de muy lento crecimiento, por lo que algunos pueden ser observados y vigilados con tomografía o resonancia.

La cirugía es la primera opción terapéutica para meningiomas asintomáticos, aunque muchos no pueden ser escindidos por completo debido al sitio de origen.

La radioterapia puede alcanzar estabilización del crecimiento a largo plazo de los meningiomas recurrentes o de rápido crecimiento.

Para los muy raros casos de meningiomas del nervio óptico, con visión presente, una excelente opción es utilizar la radioterapia como tratamiento primario y guiados sólo por la imagen.

### Bibliografía

1. Black PMcL. Meningiomas. *Neurosurgery* 1993;32:643-657.
2. Tsao MN, Wara WM and Larson DA. Radiation therapy for benign central nervous system disease. *Seminars in radiation oncology* 1999;9(24):120-33.
3. Delfini R, Missori P, Tarantino R et al. Primary benign tumors of the orbital cavity: Comparative Data in a series of patients with optic nerve glioma, sheath meningioma, or neurinoma. *Surg Neurol* 1996;45:145-54.
4. Turbin RE, Thompson CHR et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology* 2002;109:890-900.
5. Miller NR J. New concepts in the diagnosis and management of optic nerve sheath meningioma. *Neuroophthalmol* 2006;26(83):200-8.
6. Muci MR, Arévalo F, Ramella M et al. Optociliary Veins in Optic Nerve Sheath Meningioma: Indocyanine Green Videoangiography Findings. *Ophthalmology* 1999;106:311-18.
7. Masanori I, Ishizawa A, Miyaoka M, Sato K and Ishii S. Intraorbital meningiomas: Surgical management and role of radiation therapy. *Surgical Neurol* 1988;29:448-53.
8. Lindblom B, Truweit CH L and Hoyt WF. Optic Nerve Sheath Meningioma: Definition of intraorbital, intracanalicular, and intracranial components with magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 1992;99:560-66.
9. Kennerdell JS, Maroon JC, Malton M and Warren FA. The management of optic nerve sheath meningiomas. *Am J Ophthalmol* 1988;106:450-7.
10. Egan RA, Lessell S. A contribution to the natural history of optic nerve sheath meningiomas. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1505-08.
11. Clark WC, Theofilos CHS and Fleming JC. Primary optic nerve sheath meningiomas. Report of nine cases. *J Neurosurg* 1989;70:37-40.
12. Berman D. New concepts in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Ann Acad Med* 2006;35(3):168-74.
13. Melian E. Primary radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Semin Ophthalmol* 2004;19(3-4):130-40.
14. Moyer PD, Golnik KC and Brebneman J. Treatment of optic nerve sheath meningioma with three-dimensional conformal radiation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:694-696.
15. Subramanian PS, Bressler NM and Miller NR. Radiation retinopathy after fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Ophthalmology* 2004;111:565-567.
16. Carrasco JR. Optic nerve sheath meningioma and advanced treatment options. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(5):406-10.
17. Eng TY, Albright NW, Kuwahara RTT et al. Precision radiation therapy for optic nerve sheath meningiomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992;22:1093-98.
18. Richards JC. Management of sight-threatening optic nerve sheath meningioma with fractionated stereotactic radiotherapy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(2):137-41.
19. Reza VM, Larson DA and Horton JC. Optic nerve sheath meningioma: Visual improvement during radiation treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:343-44.

---

# Gaceta Mexicana de Oncología

---

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

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

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

### Remisión de trabajos

- Enviar el manuscrito de acuerdo a las instrucciones, con tres copias en un sobre a: Gaceta Mexicana de Oncología, Tuxpan # 59 PH, Col. Roma Sur, C.P. 06760, México, DF, y de ser posible también por correo electrónico: [smeo@infosel.net.mx](mailto:smeo@infosel.net.mx) incluyendo

- Carta de presentación.
- Listado de comprobaciones formales del trabajo.
- Formulario anexo de declaración de autoría y cesión de derechos.
- Disquete informático con el texto, especificando nombre del archivo y programa utilizado.

### Carta de presentación

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

### Tipos de artículos

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

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

- *Cartas al director.* Se referirán a artículos publicados recientemente en la revista y sobre los que se harán comentarios, objeciones o aportaciones personales. La extensión será de dos páginas, admitiéndose una tabla o figura. El número de firmantes no será más de dos y la bibliografía que en ella se aporte será la mínima indispensable, nunca superior a cinco citas.

- *Crítica de libros.* La revista publicará la crítica de los libros de Oncología que lleguen a su poder.

- *Noticias.* Se podrán remitir todas aquellas informaciones, anuncios, comentarios, etc., que puedan ser de interés para los miembros de la sociedad.

### Manuscrito

- El autor debe enviar tres juegos completos del manuscrito, mecanografiados a doble espacio en todas sus secciones (incluidas citas bibliográficas, tablas y pies de figura). Se emplearán páginas DIN-A4 dejando márgenes laterales, superior e inferior de 2.5 centímetros.

- Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.

- Abreviaciones: éstas deben ser evitadas, exceptuando las unidades de medida. Evite el uso de abreviaciones en el título y en el resumen. El nombre completo al que sustituye la abreviación debe proceder el empleo de ésta, a menos que sea una unidad de medida estándar. Las unidades de medida se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional (Unidades SI). Las unidades químicas, físicas, biológicas y clínicas deberán ser siempre definidas estrictamente.

### Página del título

- Figurará el título conciso, pero informativo, un título abreviado (máximo 40 caracteres), los nombres y apellidos de los autores, nombre de (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a las que el trabajo debe ser atribuido y el reconocimiento de cualquier beca o apoyo financiero.

- Incluir el nombre completo, número de teléfono (fax y e-mail) y la dirección postal completa del autor responsable de la correspondencia y el material. Estos datos deben figurar en el cuadrante inferior derecho de esta primera página.

### Resumen y palabras clave

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

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

#### Abstract y key words

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

#### Introducción

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

#### Sujetos y métodos

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

#### Resultados

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

#### Discusión

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

#### Agradecimientos

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

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

#### Bibliografía

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

#### Ejemplo de citas correctas

##### Revistas:

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

##### Libros y otras monografías:

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

##### Otros artículos:

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

##### Material no publicado:

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

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

### Tablas

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

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

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

### RESPONSABILIDADES ÉTICAS

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

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

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

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

### Consentimiento informado

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

### TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

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

### PROCESO EDITORIAL

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

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

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

### INFORMACIÓN ADICIONAL

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

# 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: \_\_\_\_\_