

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 7, NÚM. 4, JULIO-AGOSTO 2008 ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

Ganglio centinela. Información trascendental en cáncer

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Estudio fase II de gemcitabina-cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas con pobre pronóstico, con énfasis en toxicidad hematológica

Toxicidad bucal en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): fundamentos físicos y clínicos

Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Puntualizando los logros alcanzados

Revisión del mecanismo estrogénico en cáncer de mama, la terapia blanco utilizada más antigua de la oncología

## CASO CLÍNICO

Metástasis poco frecuentes de carcinoma papilar de tiroides a ovario y labio posterior del cérvix. Presentación de un caso clínico



PERIODICA-UNAM • INBIOMED • ARTEMISA • LILACS

**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

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

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
julio - agosto 2008, Vol. 7, Núm. 4

## Editora en jefe

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

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

## Coeditor

**Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo**  
Instituto Nacional de Cancerología



### Mesa directiva 2008-2009

**Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos**  
Presidente  
**Dr. Rogelio Martínez Macías**  
Vicepresidente  
**Dra. Ana Myryam Silva Uribe**  
Secretaría  
**Dra. Patricia Cortés Esteban**  
Tesorera

### Vocales

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**  
**Dra. Sandra Sánchez Félix**  
**Dr. Gregorio Quintero Beulá**

### Coordinador de capítulos

**Dr. Daniel Capdeville García**

### Consejeros

**Dr. Rolando Ocampo Le Royal**  
**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

### Asistente editorial:

**Marisela Melchor Melchor**



**ELSEVIER**

### Editado por:

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

Director General:  
**Alejandro González Peña**  
Director Editorial:  
**Julio Cabiedes H.**  
Directora Comercial:  
**Ma. del Carmen Solórzano**

### Editores asociados

**DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL**  
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología  
**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**  
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE  
**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**  
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS  
**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS  
**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD  
**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"  
**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría  
**DR. 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**  
Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.  
**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**  
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte  
de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos  
**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**  
Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

### 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](mailto:smeo@prodigy.net.mx)  
[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

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

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.

### 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. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**  
Coordinador Comité Científico  
**DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ**  
Colposcopia  
**DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ**  
Oncología pediátrica  
**DR. SINUHE BARROSO BRAVO**  
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  
**DRA. AÍDA MOTTA GARCÍA**  
Radioterapia

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## ● Contenido

### Editorial

- Ganglio centinela. Información trascendental en cáncer **103**  
*Dr. Héctor Martínez Saíd*

### Artículos originales

- Estudio fase II de gemcitabina-cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas con pobre pronóstico, con énfasis en toxicidad hematológica **105**  
*Téllez Bernal E, et al.*

- Toxicidad bucal en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia **108**  
*Echevarría y Pérez E, et al.*

### Artículos de revisión

- Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): fundamentos físicos y clínicos **118**  
*Luján Castilla PJ, et al.*

- Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Puntualizando los logros alcanzados **133**  
*Juárez Ramiro A, et al.*

- Revisión del mecanismo estrogénico en cáncer de mama, la terapia blanco utilizada más antigua de la oncología **139**  
*Negrete Esperón KA, et al.*

### Casos clínicos

- Metástasis poco frecuentes de carcinoma papilar de tiroides a ovario y labio posterior del cérvix. Presentación de un caso clínico **150**  
*Reyes-Cardoso J, et al.*

## ● Contents

### Publisher

- Sentinel node. Momentous in cancer report* **103**  
*Dr. Héctor Martínez Saíd*

### Original articles

- Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer with poor prognosis with emphasis on hematological toxicity* **105**  
*Téllez Bernal E, et al.*

- Mouth cavity toxicity in chemotherapy treated patients* **108**  
*Echevarría y Pérez E, et al.*

### Literature review

- Intensity modulated radiation therapy (IMRT): principles physical and clinical* **118**  
*Luján Castilla PJ, et al.*

- Adjuvant chemotherapy lung cancer in non-small cell. Pointed out the achievements* **133**  
*Juárez Ramiro A, et al.*

- Review of estrogenic mechanism in breast cancer the most antique target therapy used of the oncology* **139**  
*Negrete Esperón KA, et al.*

### Clinical case

- Rare ovarian and posterior cervical metastases from papillary thyroid carcinoma: a case report* **150**  
*Reyes-Cardoso J, et al.*

## Ganglio centinela Información trascendental en cáncer

\*Dr. Héctor Martínez Saíd

A la fecha la determinación intraoperatoria del ganglio centinela mediante el mapeo linfático con triple técnica es considerado dentro del tratamiento estándar de muchos pacientes con cáncer de mama y melanoma. Su uso continúa bajo investigación en un sinfín de neoplasias, incluidas las del tracto aerodigestivo superior, esófago, gástrico, colon, y en varias ginecológicas. En los años 2004 y 2005, la Sociedad Mexicana de Oncología y el Instituto Nacional de Cancerología, se dieron a la tarea de realizar los Consensos Nacionales I y II en el tratamiento de melanoma, en el cual se analizó a profundidad el papel que juega el ganglio centinela en melanoma en nuestro país. Posteriormente, durante el Primer Curso Internacional de Ganglio Centinela celebrado en la ciudad de México en noviembre de 2007, bajo el auspicio de las Sociedades Mexicanas de Oncología y Mastología y el Instituto Nacional de Cancerología, se analizaron los avances que en esta materia se habían dado en nuestro medio en cáncer de mama y melanoma. Las conclusiones de estas reuniones científicas no fueron muy alentadoras, ya que en pocos sitios de nuestro país se contaba con toda la infraestructura necesaria para realizar el procedimiento,

a pesar de la gran motivación expresada por muchos centros.

La información más reciente sobre Ganglio Centinela la podemos analizar de los trabajos expuestos en la 44a. Reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrada en junio de este año. Ahí conocimos con detalle los resultados finales del *Sunbelt Melanoma Trial*,<sup>1</sup> y del análisis del programa SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*)<sup>2</sup> en melanoma y los estudios del grupo ALAMANAC (*Axillary Lymphatic Mapping against Nodal Axillary Clearance*),<sup>3</sup> el de Tobeña y Mayordomo,<sup>4</sup> en España y de Marisa Sandera,<sup>5</sup> en Texas acerca de la utilidad y del significado pronóstico del ganglio centinela en cáncer de mama, además de al menos 90 trabajos relacionados en diferentes indicaciones y escenarios.

Aunque con diferentes patrones de información y de soporte, la relevancia del procedimiento en ambos casos, melanoma y cáncer de mama, es pronóstica. En melanoma el mapeo linfático no ha demostrado un impacto en la supervivencia, y aunque la información inicial basada en el trabajo de Morton en el MSLT,<sup>6</sup> indicaba un incremento en la supervivencia a cinco años de 52.4

\* Coordinador Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología. Presidente del capítulo Tumores de Piel y Melanoma, Sociedad Mexicana de Oncología

Clínica de Melanoma. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando Núm. 22. Col Sección XVI. Deleg. Tlalpan, C.P. 14080. México, D.F. Tel.: (55) 5628-0404. Correos electrónicos: mtzsaid@hotmail.com mtzsaid@prodigy.net.mx www.melanoma.org.mx

a 72.3% (IC 0.32 a 0.81;  $p = 0.004$ ), esto era fundado en la comparación desigual de aquellos pacientes con enfermedad temprana (ganglio centinela positivo seguido de disección complementaria) y aquellos con enfermedad recurrente (recurrencia ganglionar tras observación). El análisis del objetivo inicial no demostró diferencia alguna en supervivencia entre realizar o no el mapeo linfático (87.1% vs. 86.6%, respectivamente). Más complejo resulta el análisis de las conclusiones del trabajo del grupo de Vigilancia Epidemiológica (SEER)<sup>2</sup> donde se documenta que en los melanomas de grosor intermedio y delgado, sí existe un beneficio en supervivencia de 13%. Este estudio languidece ya que es retrospectivo, y su grupo control (observación) se encuentra determinado por centros no especializados en el manejo de melanoma, debido a que en centros de Estados Unidos la utilización del ganglio centinela es estándar desde 1996 y no se explica cómo en la actualidad haya centros en los que no se realiza de forma convencional. El *Sunbelt Melanoma Trial* agrupa un sinnúmero de centros especializados en melanoma y nos ofrecen la información hasta el momento conocida: la adyuvancia con altas dosis de interferón no ofrecen un impacto en la supervivencia y el análisis del ganglio centinela mediante RT-PCR no ofrece mayor información pronóstica ni de manejo complementario. Lo que sí es común a los tres trabajos en la reafirmación del impacto pronóstico del ganglio centinela, independientemente de otros factores como el nivel de profundidad (índice de Breslow), ulceración, género y edad del paciente.

La discusión parece ser más fácil en cáncer de mama, ya que de antemano conocíamos el impacto reducido en supervivencia del manejo de la axila, pero su impacto en el control regional la hace meritoria de investigación. Es aquí donde ambos trabajos, el español<sup>4</sup> y tejanos,<sup>5</sup> nos

demuestran cómo la enfermedad en el ganglio centinela es el principal factor pronóstico en etapas tempranas, aun por encima de otros factores conocidos como la edad, estado de los receptores hormonales, HER2-neu, y tamaño tumoral. La pregunta es entonces si podemos sentirnos seguros al realizar la determinación intraoperatoria del ganglio centinela en lugar de la disección axilar en pacientes con cáncer de mama. Derivado de la información del estudio ALMANAC<sup>3</sup> lo podemos hacer ya que es un procedimiento seguro, con menor morbilidad, mejor calidad de vida y equiparable en costo-beneficio.

Conocer claramente la información del pronóstico en cáncer es trascendental, ya que con ella diseñamos el tratamiento, valoramos el resultado y conversamos con nuestros pacientes acerca de su enfermedad. La determinación intraoperatoria del ganglio centinela ofrece esta información de forma segura y confiable, por lo que su desarrollo en nuestro país será trabajo de nuestra sociedad, nuestras instituciones y de todos aquellos especialistas relacionados en el manejo de los pacientes con cáncer.

#### Bibliografía

1. McMasters K, Ross MI, Reintgen D., et al. Final results of Sunbelt Melanoma Trial. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl; abstr 9003).
2. Gimothy P, Yoon F, Rosenbaum P & Guerry D. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) improves survival among SEER patients with melanoma *J Clin Oncol* 2008;26(suppl; abstr 9005).
3. R.E. Mansel, A. Goyal, L. Fallowfield, R.G. Newcombe, on behalf of ALMANAC Trialists Group. Sentinel node biopsy in breast cancer: The first results of the randomized multicenter ALMANAC Trial. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S)(Suppl):506.
4. M. Tobeña, M. Ruiz-Echarri, M. Ortega, J.I. Mayordomo et al. Prognostic value of sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl; abstr 22213).
5. M. Sandera, D. Hadlock. Significance of sentinel lymph node micrometastases on treatment of breast cancer *J Clin Oncol* 2008;26(suppl; abstr 12020).
6. Morton D, Thompson J, Cochrane A et al. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.

## Estudio fase II de gemcitabina-cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas con pobre pronóstico, con énfasis en toxicidad hematológica

*Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer with poor prognosis with emphasis on hematological toxicity*

\*Téllez Bernal E, Fuentes de la Peña H, Rodríguez M, Delgadillo Madrueño F, Guel Pañola A, Bastarrachea J, Aragón Hernández C, Müller-Grohmann S, Pérez Landeros L.

### ▷ RESUMEN

**Objetivo:** Obtener un esquema de gemcitabina (G) y cisplatino (C) en el cual la eficacia no se afectara y se disminuyera la toxicidad hematológica.

**Material y métodos:** Estudio fase II multicéntrico con (G) y (C) utilizando el esquema de Crino modificado:<sup>1</sup> (G) 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8, 15 y (C) 75 mg/m<sup>2</sup> día 2, en ciclos de 28 días. Se incluyeron 20 pacientes; 15 hombres y 5 mujeres, edad media 61 años (51-85), ECOG 1:10, 2:9, 3:1. Etapa clínica IIIa: 3, IIIb: 13, IV: 4. Histología: adenocarcinoma: 10, células escamosas: 8, broncoalveolar: 2, ciclos administrados: 70 (3.5 ciclos por paciente).

**Resultados:** La toxicidad fue: trombocitopenia grados III-IV en 9 ciclos (13%), neutropenia en 3 (4%), anemia grado III en 5 (7%). El evento adverso más frecuente fue el vómito grado III en 10 ciclos (14%), y un paciente desarrolló toxicidad renal. Diecinueve pacientes fueron evaluados para respuesta después de al menos tres ciclos, 11 con respuesta parcial (58%) y ocho no tuvieron respuesta y progresión de la enfermedad (42%). La duración media de la respuesta: 10.3 meses y la sobrevida media: 12.7 meses.

**Conclusiones:** La eficacia no se afectó con la reducción del (C) y hubo disminución de la toxicidad hematológica.

**Palabras clave:** gemcitabina, cisplatino, quimioterapia, carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** To obtain a gemcitabine (G) and cisplatin (C) regimen, in which efficacy would not be affected and the reduction of hematological toxicity would be possible.

**Material and methods:** Phase II multicenter trial with (G) and (C) using the modified Crino schema:<sup>1</sup> (G) 1000 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8 and 15 and (C) 75 mg/m<sup>2</sup> on day 2 of each 28 days cycle. Were included 20 patients; 15 males and 5 females, median age 61 years (51-85), ECOG 1:10, 2:9, 3:1. Clinic stage: IIIa: 3, IIIb: 13, IV: 4. Histology: adenocarcinoma: 10, squamous cell: 8, bronchoalveolar 2, administered cycles: 70 (3.5 cycles per patient).

**Results:** Thrombocytopenia grade III-IV in 9 courses (13%) and neutropenia in three courses (4%), anemia grade III in 5 courses (7%). Main toxicity was: vomit grade III, 10 courses (14%) and one patient developed renal toxicity. Nineteen patients were evaluated for response after at least three courses: 11 partial responses (58%) were observed, no response in 8 patients (42%). The median duration of response: 10.3 months. The median survival: 12.7 months.

**Conclusions:** Efficacy was not affected with (C) reduction and a decrease of the hematological toxicity was achieved.

**Key words:** gemcitabine, cisplatin, chemotherapy, non-small-cell lung carcinoma.

\*Estudio Mexicano Multicéntrico, Grupo Oncológico de Provincia (GOP)

Correspondencia: Dr. Eduardo Téllez Bernal. Diagonal Díaz Ordaz Núm. 3906, Col. Anzures, C.P. 72530. Puebla, Puebla. México. Te-

léfono: (01 222) 2379880, Fax: (01 222) 2379881. Correo electrónico: umoetb@yahoo.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer de pulmón es una neoplasia que afecta al 2% de pacientes con diagnóstico de cáncer. Este tipo de tumores se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres en proporción de dos a uno, y es a partir de los 60 años de edad donde hay una mayor frecuencia guardando una relación similar entre ambos sexos. En el 2003, el cáncer de pulmón ocasionó un total de 6,754 defunciones que constituyen 11.25% de las muertes por cáncer, constituyendo así 15.65% en hombres y solamente 7% en las mujeres. En nuestro país los estados con mayor número de casos son: el Distrito Federal, Nuevo León y Jalisco.<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) representa aproximadamente 80% de todos los casos de cáncer de pulmón.<sup>2</sup> Alrededor de dos tercios de los pacientes con NSCLC debutan con enfermedad localmente avanzada o metastásica<sup>3</sup> y requieren terapia sistémica, la cual desafortunadamente dista de tener buenos resultados.

Durante décadas diversos estudios comparativos heterogéneos y varios metaanálisis publicados han tratado de establecer esquemas efectivos de tratamiento. Desde entonces y hasta nuestros días, otros trabajos realizados con un número mayor de pacientes y empleando una quimioterapia más eficaz basada en combinaciones de medicamentos, coinciden en describir un beneficio con su utilización aunque no de forma unánime.

Las propuestas realizadas han sido numerosas, siendo los fármacos más activos gemcitabina, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, edertexate, entre otros.

Actualmente está muy claro que el tratamiento basado en la combinación de dos fármacos es el que nos ofrece una mejor tolerancia, buen perfil de toxicidad y resultados aceptables en comparación con una triple asociación quimioterapéutica. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en su ensayo 1,594 demostró que las combinaciones de paclitaxel-cisplatino, paclitaxel-carboplatino, gemcitabina-cisplatino o docetaxel-cisplatino ofrecen un porcentaje de respuesta que va de 17 al 22% con una supervivencia media muy similar en los cuatro grupos de 7.4 meses a 8.1 meses y con una supervivencia a dos años prácticamente similar. Sin embargo, a pesar de que estos resultados son muy similares, el régimen que combina cisplatino con gemcitabina se encuentra por arriba en el porcentaje de respuestas entre todos estos esquemas (22%).<sup>4</sup>

En otro artículo Schiller y cols., en el cual se comparan los cuatro esquemas de tratamiento combinado, hace hincapié en que los pacientes tratados con gemcitabina-cisplatino tienen un tiempo de respuesta mayor que los pacientes bajo otro tratamiento.<sup>5</sup>

Por estas razones, actualmente el tratamiento estándar para NSCLC se encuentra basado en esquemas con asociaciones platino, a pesar de que el uso de este elemento implica una mayor ototoxicidad, neurotoxicidad periférica, toxicidad hematológica e insuficiencia renal. Agregado a medicamentos de tercera generación como lo es gemcitabina (un análogo de pirimidina), muestra mayor actividad antitumoral que con algunos otros fármacos desarrollados anteriormente.<sup>2</sup>

Muchas son las modalidades como se ha empleado el régimen de cisplatino con gemcitabina, no obstante, el que llama la atención es el de Crino y colaboradores, quienes realizaron un estudio fase II para evaluar la eficacia clínica y grado de toxicidad del esquema, con pacientes de pobre pronóstico. Ellos emplearon gemcitabina a la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 y cisplatino a la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> el día 2. De los 48 pacientes evaluables se obtuvo un porcentaje de respuesta de 54% con un índice de confianza de 40 al 68%, sin embargo, la trombocitopenia fue su principal efecto secundario con 52% grado III o grado IV. Lo que ocasionó omisión del tratamiento del día 15 en 50% de los pacientes.<sup>6</sup> Ante este porcentaje de respuestas elevadas nosotros iniciamos un estudio fase II en el cual empleamos el mismo esquema de Crino modificando la dosis de cisplatino a 75 mg/m<sup>2</sup> el día 2 con el objeto de reducir la toxicidad hematológica.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de agosto de 1997 iniciamos este estudio observacional con el siguiente esquema: gemcitabina a la dosis de 1,000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 en una corta infusión de 30 minutos y cisplatino a la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> administrada en el día dos del ciclo previa pre y poshidratación (**tabla 1**). El ciclo fue administrado cada 28 días. El primer paciente fue reclutado en julio de 1997, y el último en noviembre del mismo año. Todos los pacientes que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia fueron evaluables para toxicidad y aquellos que al menos recibieron tres ciclos de quimioterapia fueron evaluables para respuesta. Éste fue un estudio multicéntrico, donde se incluyeron 20 pacientes, 15 del sexo masculino y cinco del sexo femenino, la edad media fue de 61 años con un rango de 51

**Tabla 1.**  
Diseño del estudio

Gemcitabina 1,000 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 15
Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 2

a 85 años. El estado de desempeño de los pacientes evaluados por ECOG fue: ECOG 1 diez pacientes, ECOG 2 nueve pacientes, y ECOG 3 un paciente. Los tipos histológicos fueron los siguientes: 10 pacientes con adenocarcinoma, ocho pacientes con carcinoma epidermoide y dos pacientes con carcinoma bronquioloalveolar. El estadio clínico de los pacientes reclutados fue como sigue: Etapa IIIa tres pacientes, etapa IIIb trece pacientes, y etapa IV cuatro pacientes (tabla 2). El número de ciclos administrados fue de 70 ciclos con un promedio de 3.5 ciclos por paciente.

## ► RESULTADOS

El número de pacientes reclutados representa una muestra muy pequeña, por lo que el enfoque principal del estudio fue observar la tolerancia y toxicidad del esquema seleccionado, no la eficacia del mismo. Con base en nuestro principal objetivo, valoramos la toxicidad hematológica, específicamente la trombocitopenia, y nos permitimos reportar los siguientes resultados: trombocitopenia grados III-IV que ocurrió en nueve ciclos (13%) y neutropenia grados III-IV en tres ciclos (4%); anemia grado III fue observado en cinco ciclos (7%) y el vómito fue nuestro principal indicador de toxicidad relacionado con la administración de cisplatino con un grado III en 10 ciclos (14%) y un paciente desarrolló toxicidad renal grado III.

Diecinueve pacientes fueron evaluados para respuesta después de haber recibido al menos tres ciclos de quimioterapia, 11 tuvieron respuesta parcial (55%)

y ocho no tuvieron respuesta y/o progresión de la enfermedad (45%). La duración media de la respuesta fue de 10.3 meses (un rango de tres a 14 meses) y la supervivencia media fue de 12.7 meses con un rango de dos a 26 meses.

## ► DISCUSIÓN

Actualmente sabemos que el cáncer pulmonar tiene múltiples opciones de primera línea de tratamiento. Entre ellas destacan cisplatino con gemcitabina como uno de los esquemas con mejor respuesta objetiva y con mejor tolerancia. Sin embargo, la aplicación de cisplatino o gemcitabina ha sido probada en diferentes dosis y formas de administración, todo ello, para mejorar la tolerancia de esta asociación, algunos autores han aplicado el cisplatino los días uno, dos o 15, con dosis de cisplatino que van de 70 mg/m<sup>2</sup> a 100 mg/m<sup>2</sup>. En el esquema de Crino el porcentaje de respuestas es alto (54%) con un intervalo de confianza de 40 al 68%, pero la trombocitopenia es su principal limitante. Con la reducción de la dosis de cisplatino no tuvimos el problema de la trombocitopenia y la dosis de gemcitabina del día 15 fue aplicada en todos los pacientes, por esta razón nosotros recomendamos el uso de cisplatino a esta dosis que no afecta los resultados globales, con aparente instancia de administrar sólo los días uno y ocho y repetir el ciclo cada 21 días como lo sugiere Ronald E. Natale y colaboradores en su artículo de revisión.<sup>4</sup>

El informe preliminar de este trabajo fue presentado en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology en 1998.<sup>7</sup>

## Bibliografía

1. Secretaría de Salud. CD 03RHHM-Registro Histopatológico de Neoplasia Malignas, Compendio Mortalidad/Morbilidad/2003. Disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx
2. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51(3):335-345.
3. Erill N, Colomer A, Verdú M, Román R, Menoyo A, Cerdón-Cardó C. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas: caracterización inmunohistoquímica y estudio molecular del gen del receptor de EGF. *IBIOPAT, Biopatología Molecular. Grup Assisstance & 2HISTOPAT Laboratories*; Barcelona. Division of Molecular Pathology, Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, New York. Disponible en: www.biopat.es/egffseap2005.pdf
4. Natale RB. Gemcitabine-containing regimens vs. others in first-line treatment of NSCLC *Oncology* 2004;(5):27-31.
5. Schiller J, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-98.
6. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, De Marinis F et al. Cisplatin-Gemcitabine combination in a dvanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(1):297-303.
7. Téllez Bernal E, Fuentes H, Pérez L, Delgadillo F, Bastarrachea J, González C, Guel A. Grupo Oncológico de Provincia, México (GOP). Gemcitabine and Cisplatin in Non-Small-Cell Lung Cancer with Poor Prognosis. *Proceedings of ASCO* 1998;18.

**Tabla 2.**

Características de los pacientes

<b>Número total de pacientes</b>	20
<b>Sexo</b>	
Masculino	15 pacientes
Femenino	5 pacientes
<b>Edad</b>	
Edad media	61 años
Rango de edad	51-85 años
<b>Histología</b>	
Adenocarcinoma	10 pacientes
Epidermoide	8 pacientes
Bronquioloalveolar	2 pacientes
<b>Etapa clínica</b>	
IIIa	3 pacientes
IIIb	13 pacientes
IV	4 pacientes

# Toxicidad bucal en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia

## *Mouth cavity toxicity in chemotherapy treated patients*

Echevarría y Pérez E,<sup>1</sup> Gutiérrez Venegas G,<sup>2</sup> Sandoval Guerrero JF,<sup>3</sup> Mota Pérez A.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

La estomatotoxicidad, es un término que se emplea para manifestar la toxicidad en boca de pacientes con cáncer, tratados con quimioterapia (QT). El presente reporte establece la presencia de estas manifestaciones en una población con diagnóstico de cáncer mamario, pero que puede ser utilizado como parámetro con otros diagnósticos y diferentes tipos de esquemas de tratamiento, con una similitud al valorar las condiciones bucales previas, durante y posterior al protocolo asistencial. Especialmente ante la presencia de neoplasias en cabeza y cuello, en donde se asocian con frecuencia otras terapias como la radiación y cirugía.

Con la finalidad de estudiar la incidencia de manifestaciones tóxicas bucales por efecto de la quimioterapia, se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer mamario, se analizó si las manifestaciones estaban relacionadas con variables como edad, histopatología, estadio clínico, esquema y ciclos administrados, grupo estomatológico y estomatotoxicidad. Se revisaron los expedientes de 315 pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México entre 1994-1998.

### ▷ ABSTRACT

*Stomatotoxicity is a term used to detect the presence of toxic reactions in the mouth of cancer diagnosed patients who have been treated with chemotherapy. The present report establishes the presence of these oral manifestations, in a population diagnosed with breast cancer, that can be used as a parameter in other injuries, anatomic sites, histological lineage, treatment schemes, but that would have some similar when valuating the oral conditions before, during and after the assistant protocol. Specially at the presence of neoplasias on head and neck, where they are frequently associated with other therapies such as the radiation and surgery.*

*With the purpose of studying the incidence of oral toxic manifestations, caused by oncology chemotherapy, a retrospective investigation protocol was conducted, on patients with breast cancer. An analysis was conducted I see if the manifestations were related to different variables such as age, histopathology, clinical stage of the tumor, scheme, number of cycles, stomatologic group and the stomatotoxicity on patients. We studied 315 patients from the Oncology Service at the Hospital General de Mexico between 1994-1998.*

<sup>1</sup> Profesor Titular de Prótesis Maxilofacial, UNAM, Facultad de Odontología, División de Estudios de Posgrado e Investigación. Protesista del Servicio de Oncología del Hospital General de México. <sup>2</sup> Profesora e Investigadora, UNAM, Facultad de Odontología, División de Estudios de Posgrado e Investigación. <sup>3</sup> Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología Hospital General de México. <sup>4</sup> Alumno de la Especialidad en Prótesis Maxilofacial, UNAM, Facultad

de Odontología, División de Estudios de Posgrado e Investigación. Servicio de Oncología, Hospital General de México.

*Correspondencia:* Enrique Echevarría y Pérez. Dirección: Empresa Núm. 186-102, Col. Mixcoac Insurgentes, México D.F., C.P. 03740. Teléfono: 5598 0906. Correo electrónico: echevarriayperez@hotmail.com

**Resultados:** La media de edad fue de 47.7 años. La complicación bucal más frecuente fue la mucositis. La tasa de incidencia entre estomatotoxicidad y cáncer tiene una relación de 23/100. La histología más frecuente correspondió al tipo *canalicular* en 67%; 43% fueron etapas III, el esquema más utilizado (53%) corresponde al 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC), 37% recibió cuatro ciclos de quimioterapia. En el análisis de Pearson se encontró que la estomatotoxicidad se correlaciona con los ciclos empleados (0.392), esta correlación es muy baja, lo que nos permitió establecer un programa de vigilancia y atención a las enfermas.

**Palabras clave:** estomatotoxicidad, mucositis, quimioterapia.

**Results:**

*The average age was 47.7 years. The most common complication was oral mucositis. The incidence rate among stomatotoxicity and cancer, has a ratio of 23/100. The most common histology type was canalicular, corresponded to a 67% and 43% were stage III. The most commonly used scheme (53%) corresponds to 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (FAC), 37% received 4 cycles of chemotherapy. The analysis found that the Pearson stomatotoxicity correlates with the cycles employees (0.392), this correlation is very low, which allowed us to establish a monitoring programme and care for the sick.*

**Key words:** stomatotoxicity, mucositis, chemotherapy.

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado un problema de salud pública, su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación exige un equipo multidisciplinario especializado y propicia elevados costos financieros.<sup>1</sup>

Una de las formas de tratamiento sistémico comúnmente utilizado ante estos casos, es la quimioterapia, que actúa afectando las células malignas tanto del tumor primario como de las metástasis, pero también en tejidos normales del huésped.<sup>2</sup> Las células malignas se caracterizan por su rápida proliferación, la quimioterapia tiene como objetivo el disminuir la capacidad de reproducción y crecimiento de estas células. Existen una gran cantidad de antineoplásicos que se clasifican en diferentes grupos, como los antimetabolitos, antibióticos, alquilantes, inhibidores de topoisomerasa I y II, esteroides, entre otros. Desde 1950 la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), estableció la *clasificación de los estadios clínicos*, con definiciones generales en criterios de extensión local de los tumores malignos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En las siguientes décadas se formaron otros comités internacionales y se han publicado diversos fascículos, proponiendo clasificaciones por sitios anatómicos, las revisiones editoriales las establecen a través del Manual de la AJCC para la definición de Estadios de Cáncer.<sup>3,4</sup>

La concentración de pacientes con cáncer en México, ocupa a diversas instituciones del sector salud, por

establecer un ejemplo, en 10 años una sola registró 28,500 pacientes confirmados histopatológicamente. La mayor incidencia se presentó en mujeres (68.6%), con lesiones cervicouterino invasor, seguido del mamario, en los varones (31.4%) la mayor frecuencia fue en testículo, aunque el cáncer en pulmón, próstata y gástrico presentan también una alta incidencia.<sup>5,6</sup>

En los últimos 30 años, los protocolos de tratamiento oncológico se han modificado sustancialmente con el advenimiento de una gran cantidad de medicamentos, lo que conlleva a diferentes eventos adversos siendo uno de los más frecuentes, la estomatotoxicidad. La evolución y el pronóstico de una neoplasia se establece a expensas de un diagnóstico oportuno, especialmente en grupos de población considerados de alto riesgo, la estirpe histológica, estadio clínico y cumplimiento del plan de tratamiento. A todo esto se incorpora también el concepto de *calidad de vida*, en donde como parte del equipo multidisciplinario está el estomatólogo especializado, que permite una asistencia clínica oral *antes, durante y después* del o los tratamientos, incluyendo la rehabilitación protésica en pacientes de cabeza y cuello.<sup>7</sup>

**Quimioterapia:** Es un recurso para el tratamiento sistémico oncológico, que es utilizada con carácter curativo o paliativo, dependiendo de diversos factores clínicos y características de la propia enfermedad. El origen de la quimioterapia se establece a partir de modelos experimentales de enfermedades infecciosas, Paul Ehrlich y George Clowes son personajes fundamentales,

el primero, describió el primer agente alquilante en 1898, curiosamente aplicado 50 años después.<sup>8-11</sup>

La relación de la quimioterapia con la médula ósea, el grosor epitelial de la mucosa de la boca y del tracto gastrointestinal, tienen una vinculación directa en la disminución de su regeneración, que aunado a las condiciones locales de la boca de los pacientes, establecen los diversos grados de toxicidad, manifestándose con diversas reacciones entre las que destaca la *mucositis*, *xerostomía*, *hemorragias e infecciones*, todas ellas influyen con alteraciones nutricionales, afectando diversos órganos y sistemas. Su incidencia y severidad puede establecerse a partir de las condiciones previas al tratamiento en la cavidad bucal que se clasifican en cuatro grupos;<sup>12</sup>

**Grupo I:** Son pacientes *edéntulos* clínicamente que deberán confirmarse a través de un estudio radiográfico.

**Grupo II:** *Patología bucal presente*, pacientes con dentición en mal estado, que clínica y radiográficamente presentan caries, evidencia de dientes retenidos y/o restos radiculares, enfermedad periodontal con falta de soporte óseo, prótesis y restauraciones mal ajustadas, asociándose a procesos infecciosos periapicales.

**Grupo III:** *Satisfactorio*, presenta restauraciones, en número menor de 20, sin evidencia clínica y radiográfica de caries o procesos infecciosos periapicales, no hay evidencia de dientes retenidos o restos radiculares, periodontalmente están en un rango aceptable con lesiones menores de 3 mm, sin pérdida de más de 50% de soporte óseo y porta prótesis estables.

**Grupo IV:** *Sin patología bucal presente*, hay control de placa dentobacteriana, las restauraciones y prótesis son estables, sin evidencia de procesos infecciosos o patología bucal asociada.<sup>13</sup>

Las manifestaciones más frecuentes asociadas a la quimioterapia son la *mucositis oral o estomatitis*, que son términos que se emplean en el entorno clínico, pero deben diferenciarse, la primera describe una reacción inflamatoria a los fármacos quimioterapéuticos o los ocasionados por la radioterapia en cabeza y cuello, manifestándose con eritema o ulceraciones que se exacerban por factores locales. La segunda se refiere a cualquier trastorno inflamatorio oral, mucosa, dentición, periápice, periodonto e incluye procesos infecciosos.<sup>14-17</sup>

La presencia de *hemorragia* se establece como una de las complicaciones más frecuentes y en especial cuando se manifiestan en boca, en los casos en que no hubo control de la mucositis, perdurando en ocasiones tiempo después de haber concluido la quimioterapia. W. Carl,<sup>18</sup> relaciona la importancia de mantener la integridad de la mucosa,

de los tejidos de soporte de la dentición y evitar que éstos interrumpen o modifiquen la terapia oncológica.<sup>19-21</sup>

*Infecciones:* Las regiones bucofaringeoesofágicas que están cubiertas por un epitelio se caracterizan por tener una constante y rápida capacidad de regeneración. Asimismo, el medio ambiente que les rodea es ocupado por diversos microorganismos o flora que es controlado por el sistema inmunológico. Al verse alterado por la quimioterapia esa capacidad de regeneración, la estomatotoxicidad se clasifica como *directa*.

La septicemia es uno de los mayores riesgos para el huésped, porque la quimioterapia compromete el funcionamiento del aparato inmunológico. Bunetel<sup>22</sup> establece cómo Bergmann estudió la sepsis en pacientes inmunosuprimidos y cómo inicialmente se presenta en la boca, identificando en 85% de su población microorganismos como: *pseudomonas aeruginosas*, *staphylococcus aureus*, *enterococci* y *candida albicans*. Esta última, es la responsable de la mayor parte de las micosis en pacientes tratados con quimioterapia.<sup>23</sup>

Todas estas alteraciones pueden magnificarse ante terapéuticas específicas como son por leucemias con protocolos de trasplante de células madre hematopoyéticas, también por los esquemas empleados, la dosis calculada y ciclos administrados. En lesiones de cabeza y cuello con ensayos clínicos que asocian otras terapias a la QT como radiación ionizante y cirugía.<sup>24,25</sup>

El mantener las funciones del epitelio bucal es el objetivo principal, en un protocolo asistencial en pacientes tratados con quimioterapia, pero difícil de lograr cuando los esquemas y número de ciclos de administración se van acumulando, alterando las funciones por mecanismos ya descritos de forma directa e indirecta. Cuando se trata de lesiones en cabeza y cuello que incluye radioterapia con campos que involucran glándulas salivales y grandes superficies de mucosa, la incidencia y severidad de estomatotoxicidad será aún mayor.

Las infecciones bacterianas, micóticas y virales serán la evolución temprana de la mucositis oral, seguida de ausencia del gusto (*ageusia*), de manera tardía habrá caries, necrosis de los tejidos y disfunción de la articulación temporomandibular (*trismo*).<sup>26-29</sup>

El manejo de la estomatotoxicidad se establece usualmente cuando ésta se presenta; en la revisión bibliográfica realizada, se efectúa anticipadamente con prioridad en pacientes en protocolos de tratamiento por leucemias, con trasplantes de células madre hematopoyéticas, con alto riesgo de infecciones sistémicas, dolor, hemorragia oral, hasta la afectación de vías respiratorias altas que requieren intubación endotraqueal e inclusive nutrición parenteral por incapacidad oral del paciente. En pacientes de cabeza

y cuello también se anticipa el control oral antes de iniciar los protocolos oncológicos usualmente multidisciplinarios.

Por lo ya expuesto, la higiene oral requiere de una vigilancia extrema por parte del paciente y estomatólogo. Es importante establecer que requerimos de ensayos clínicos controlados, ya que frecuentemente las recomendaciones de manejo, son referidos mayoritariamente como reporte de casos clínicos.

Sin embargo, es aceptada la vigilancia estrecha, especialmente cuando el paciente se encuentra hospitalizado, manteniendo limpia la mucosa de manera atraumática, lubricación de labios y tejidos orales, disminuyendo la inflamación y el dolor.<sup>30,31</sup>

La mucositis oral inducida por la radioterapia tiene una duración mayor calculada entre seis a ocho semanas, contra la presentada en pacientes con quimioterapia que es entre el 5º y 14º día, en ambos casos se recomienda efectuar todos los procedimientos odontológicos convencionales que se requieran, permitiendo la recuperación de los tejidos cuando menos por siete días, considerando como óptimo esperar 21 días antes de iniciar la terapia oncológica. Lo anterior depende de la valoración previa y del traumatismo local que se presente.<sup>32,33</sup>

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Se incorporaron al estudio la población del Servicio de Oncología de Hospital General de México, con diagnóstico de cáncer mamario, atendidas con quimioterapia. El proyecto se realizó en dos fases:

- 1) Análisis retrospectivo seleccionando los expedientes clínicos del periodo comprendido entre 1994-1998. Con criterios de inclusión para la población registrada con diagnóstico de cáncer mamario, con reporte histopatológico y que hubieran sido tratados con quimioterapia. Se excluyeron aquellos que no reportaban cuando menos la administración de un ciclo de quimioterapia, aquellos que reportaran patología oral asociada a otra enfermedad sistémica, previa al tratamiento oncológico, pacientes con lesiones oncológicas en cabeza y cuello, irradiados en esa área, pacientes en fase terminal o con reporte de alta por beneficio hospitalario.
- 2) Se registraron los exámenes de cada expediente clínico para un análisis de cohorte activa, basados en una hoja de captura de datos. La muestra obtenida fue de 315 expedientes.

Las variables fueron: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, estadio clínico, esquema de quimioterapia, número de ciclos administrados, manifestaciones

estomatológicas reportadas, la región anatómica oral afectada y grupo estomatológico.

El tamaño de la muestra se determinó a partir del ingreso de pacientes reportados de 1996 a 1999, sumando 15,577 expedientes, 218 habían sido atendidos con quimioterapia, equivalente a 1.399% del total de la población. Se incluyeron los expedientes activos de 1994 y 1995 y sólo se aceptaron años completos, eliminando los correspondientes a 1999.

Estableciendo las frecuencias acumulativas por cada variable constituida por los datos captados en la hoja de control, se expresan en porcentajes, debido a que en ocasiones de la población total, sólo una parte pudo establecerse parcialmente alguna variable, el porcentaje se establece del total de la muestra y el porcentaje denominado real, lo constituye sobre la muestra de cada variable eliminando los ausentes de información, el porcentaje acumulativo es de acuerdo a como fueron capturados los datos.

La relación simultánea entre dos variables se establece por medio del coeficiente de correlación de Pearson sin establecer variables dependientes e independientes, por no contar todos los expedientes con la información completa. El coeficiente de Spearman ( $r_s$ ) es conocido también como rangos ordenados y se describe como útil cuando el número de pares de puntuaciones ( $n$ ) que se desea asociar es pequeño. Se emplea también el método de Cramer que permite extenderse a sistemas de  $n$  ecuaciones con  $n$  incógnitas.<sup>34,35</sup>

## ▷ RESULTADOS

Los expedientes generados entre 1994-1998 aplicando los criterios de inclusión y eliminación, permitieron una muestra de ( $N = 315$ ) que corresponden a lesiones en mama tratados con quimioterapia.

La mayor frecuencia por grupo de edad se presentó entre los 41 a 50 años con un porcentaje del 34.6%. Sin embargo, encontramos que entre los 31 y 60 años de edad el porcentaje es del 80.4%. La desviación estándar es de 11.03, con promedio de edad de 47.7.

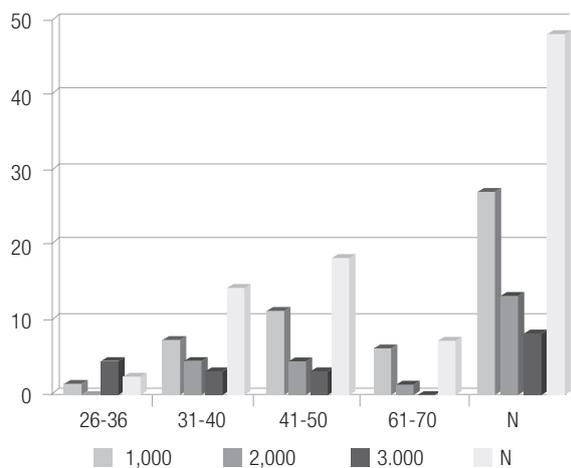
Los estadios clínicos IIA, IIIA y IIIB son los de mayor frecuencia en la población estudiada, este elemento nos indica que probablemente recibirán más de cuatro ciclos de quimioterapia, por considerarse como un indicador en los protocolos de tratamiento oncológico.

De la población total 70 expedientes no contenían resultado histopatológico, la causa más frecuente se debe a que fueron operadas fuera del servicio y sólo se corrobora la patología a través de revisión de laminillas.

El diagnóstico de la pieza quirúrgica más frecuente fue *canalicular* (84.5%), seguido del *ductal* (10.2%) y el

**Gráfica 1.**

La estomatotoxicidad se presentó con mayor frecuencia en dos grupos de edad (31 a 50 años) con diagnóstico de cáncer mamario, en 48 predominó toxicidad leve.



lobulillar (5.3%). Sobre el total de la muestra el canalicular representa 67.5%.

El *esquema inicial* de tratamiento de quimioterapia es el FAC, constituido por fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida, con un porcentaje real de 55% de la muestra, establecido en 165 pacientes, en 15 expedientes no se pudo determinar el esquema empleado representando 4.8%.

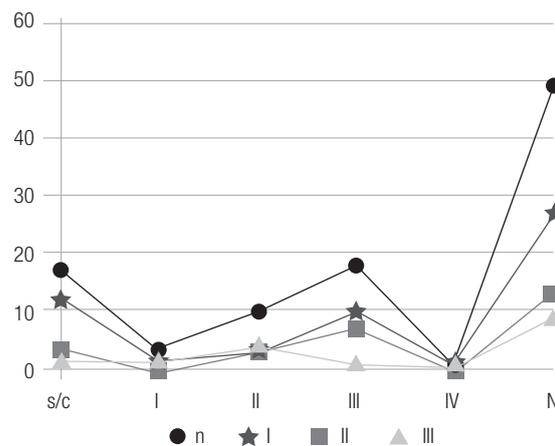
Los *ciclos administrados* con el primer esquema fueron en una población de 255 pacientes de la muestra, la mayor cantidad se reportó con seis ciclos 40%, con cuatro ciclos 39.6%, el resto de la población recibieron entre uno y 12 ciclos.

Cuando se empleó un *cambio de esquema* fue principalmente por dos criterios, respuesta tumoral deficiente, o bien, por toxicidad. Los pacientes sometidos a un *segundo esquema* fueron 18 que representan 5.7% del total de la muestra, el mayor porcentaje de ésta representa 44.4% con seis ciclos administrados.

El *grupo estomatológico* asignado es en pacientes valorados previamente a la administración de quimioterapia o por presentar estomatotoxicidad severa que requirió labor asistencial. La población que no pudo determinar el grupo estomatológico es de 91. El grupo III fue el de mayor frecuencia con 49 pacientes, el grupo II con 32 y el IV con cinco.

**Gráfica 2.**

La relación cruzada entre estomatotoxicidad y grupo estomatológico se clasifica en leve con 27 pacientes (1), moderada 13 (2), severa 9 (3) y sin clasificar en 17 (S/C), éstos sí presentaron la toxicidad, pero no pudo establecerse el grupo. En la gráfica el grupo III fue el de mayor concentración.



Las lesiones por *estomatotoxicidad* atendidas específicamente en cavidad oral, requirieron de clasificarse de acuerdo con las manifestaciones descritas en las notas de evolución de los expedientes por su frecuencia. De la población estudiada (315) sólo 41 requirieron de la asistencia por toxicidad y ésta fue consignada en el expediente clínico, los 274 que no se registran en la misma fuente, es porque la toxicidad que presentaron fue inadvertida o controlada por los mismos pacientes con asesoría.

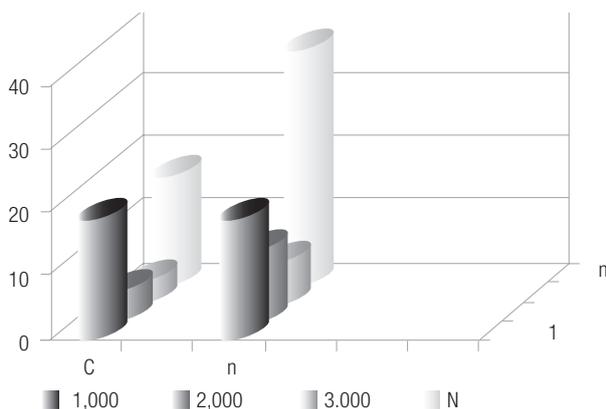
En el análisis, la estomatotoxicidad en tabulación cruzada con grupos de edad (**gráfica 1**), utilizando el análisis de Cramer V, se obtuvo 0.271 que representa un valor significativo. Los dos grupos de edad (31-40 y 41-50 años) con cáncer mamario suman 48 pacientes, en todos, la toxicidad fue clasificada como *leve* siendo la más frecuente de la muestra.

La *estomatotoxicidad* y el *número de ciclos*, en el primer esquema se observaron con mayor número en aquellos que recibieron cuatro y seis ciclos. En el análisis de Cramer V se obtuvo 0.392 no significativa, representada por 41 pacientes.

Cuando se correlacionó con el número de ciclos en un segundo esquema, se reportó en cuatro pacientes solamente, pero que requirieron asistencia hospitalaria, clasificándose en manifestaciones leves y moderadas, ninguna severa, el análisis de Cramer V fue 0.257 no significativa.

**Gráfica 3.**

El canalicular infiltrante fue el que presentó mayor toxicidad en una correlación efectuada entre todos los diagnósticos, en 18 pacientes de un total de 37. La toxicidad leve se presentó en 10/19 (1), moderada en 5/11 (2) y severa en 3/7 (3).



La relación cruzada entre *estomatotoxicidad* y *grupo estomatológico* se clasificó en leve (1), moderada (2) y severa (3), las que no se pudieron clasificar fueron 17 pacientes que sí presentaron toxicidad, pero que no pudo ubicarse en ningún grupo de la muestra, el grupo III fue el más significativo, cuando se pudo establecer en 49 expedientes que contienen la información de ambas variables, la toxicidad más frecuente fue clasificada como leve (**gráfica 2**).

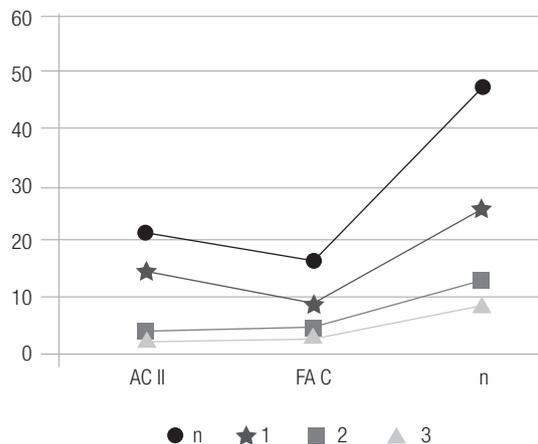
La estomatotoxicidad cruzada con el *diagnóstico* de cáncer mamario, resalta el tipo *canalicular* con mayor frecuencia y severidad con un total de 18/37 pacientes, en la mayoría de los casos se reportó como leve (10), pero sí requirió de alguna asistencia especializada por toxicidad oral. En el análisis de Cramer V, se obtuvo 0.488 que representa una correlación significativa (**gráfica 3**).

La relación cruzada entre *estomatotoxicidad* y el *primer esquema* se obtuvo en *n* de 48 pacientes, en ella el esquema corresponde a *adriamicina* y *ciclofosfamida* (AC II), esto indica que el esquema por sí mismo representa un factor de riesgo, aun cuando la toxicidad fue reportada como leve, requirió de asistencia especializada hospitalaria. Sin embargo, el esquema más empleado en la serie es el *fluorouracilo*, *adriamicina* y *ciclofosfamida* (FAC) (**gráfica 4**).

La relación cruzada entre *estomatotoxicidad*, *segundo esquema* y la población determinada entre *estomatotoxicidad* y *estadio clínico* es en 38 pacientes, en ellos el estadio II presentó una mayor frecuencia de toxicidad oral, requiriendo de labor asistencial. En el análisis de Cramer

**Gráfica 4.**

En la muestra el esquema más empleado fue el FAC, seguido del AC, en ambos la toxicidad más frecuente fue reportada como leve (1).



**Cuadro 1.**

En el segundo esquema se cambió el 5-fluorouracilo (5FU) a ciclofosfamida (C) y de adriamicina (A) a ciclofosfamida también. La estomatotoxicidad (Ext) se establece en leve (1), moderada (2) y severa (3). De los 49 pacientes documentados con segundo esquema la toxicidad oral fue principalmente leve, pero en todas requirió de asistencia hospitalaria.

Ext	5FU A FAC	5FU MTX FAC	A FAC	A	FU	N
1	8	3	15	1		27
2	5	2	4	1	1	13
3	5	1	3			9
N	18	6	22	2	1	49

V, se obtuvo 0.138 lo que muestra que hay correlación significativa entre las dos variables.

En el segundo esquema se cambió el 5-fluorouracilo y adriamicina a ciclofosfamida, también en una *n* de 49 pacientes con este tipo de tratamiento, que no pudo indicarse si se trató de quimioterapia adyuvante o neoadyunte (**cuadro 1**).

La tabulación cruzada entre *estomatotoxicidad* y los *tres estadios clínicos* más frecuentes se encontró 38 pacientes,

**Cuadro 2.**

En la tabulación cruzada la estomatotoxicidad (Ext) y los tres estadios clínicos (I, II, III) con mayor frecuencia detectados en muestra, se determinó en 38 pacientes, con mayor frecuencia en el estadio II, que presentó toxicidad clasificada como leve en la mayoría, pero requirieron asistencia hospitalaria, en menor número se presentó también toxicidad moderada y severa.

Ext	I	II	III	N
1	3	15	5	23
2	2	5	2	9
3	2	3	1	6
N	7	23	8	38

siendo el estadio II, el que presentó una mayor frecuencia de toxicidad oral, requiriendo asistencia hospitalaria. En el análisis de Cramer V, se obtuvo 0.138 que muestra una correlación significativa entre las dos variables, relacionándose con mayor intensidad en 23 pacientes (**cuadro 2**).

La estomatotoxicidad y la dosis en miligramos independientemente del fármaco, presentaron una correlación que tiende sobre los 750 mg y toxicidad, en una muestra de 46 pacientes que consignan sus expedientes ambas variables. En el análisis de Cramer V, se obtuvo 0.525 que muestran la existencia de correlación significativa. Las dosis variaron según el fármaco empleado y su cálculo a partir de peso y superficie corporal.

## ► DISCUSIÓN

La incorporación de quimioterapia en los protocolos de tratamiento oncológico, son parte importante en el avance de sobrevida y control de la enfermedad. El cáncer mamario es una muestra significativa, dentro de 15,577 expedientes clínicos del Servicio de Oncología del Hospital General de México localizados entre 1994-1998, la población estudiada fue de ( $N = 315$ ). Lo que nos indica que es una población de alto riesgo por su relación directa con la edad de las pacientes. Hay otros factores epidemiológicos, Torres,<sup>5</sup> también los relaciona, llamando la atención la edad y el inicio de la menarca como un factor de alto riesgo, especialmente cuando su inicio fue a temprana edad, por otra parte, es de bajo riesgo cuando es tardía, especialmente cuando se combina la menarca temprana y menopausia tardía. Podemos agregar que la expectativa de vida es mayor a los 70 años, lo que permitirá a muchas mujeres vivir 40% de ese tiempo en menopausia. Si consideramos las implicaciones que eso

tiene con la reducción de hormonas y su relación sobre los tejidos periodontales, que incluyen adelgazamiento de la mucosa, recesión gingival, xerostomía, sensación de gusto alterado, pérdida de hueso alveolar y resorción de la cresta ósea. En condiciones generales, se describe la necesidad de aumentar el grosor epitelial a través de cepillados dentales extrasuaves, dentríficos con mínima cantidad de abrasivo, enjuagues bajos en concentración de alcohol.

Basados en lo anterior y que la población que se estudió, en su mayoría refiere estar en estadios IIA, IIIA y IIIB que requirieron de quimioterapia con varios ciclos y en ocasiones con más de un esquema, todo ello representa que es una población de alto riesgo para la estomatotoxicidad inducida por quimioterapia.

La muestra presenta una marcada tendencia con lesiones clasificadas como canaliculares con un 84.5%, que coincide con la literatura reportada.<sup>5</sup> Sin embargo, debe establecerse la variable de ser o no invasor, porque de esto dependerá el protocolo de tratamiento oncológico, lo que el estomatólogo deberá tener en cuenta, para establecer los tiempos de tratamiento oral por toxicidad, que pueden variar dependiendo de la severidad del caso, se estima que 10% está relacionado con la quimioterapia auxiliar, 40% con la primaria y en el caso de trasplante de células madre hematopoyéticas llega al 80%.

Los esquemas empleados en nuestra población son similares a otras series, no es intención del presente trabajo evaluar la respuesta tumoral o metastásica, aunque Peterson<sup>36</sup> y Felder<sup>23</sup> sí establecen una relación directa de los citotóxicos con la estomatotoxicidad.

Otros estudios relacionan otros tipos de cáncer con estomatotoxicidad, por ejemplo con linfomas,<sup>37</sup> o bien, con agentes específicos, vías de administración y ciclos. No encontramos en ellos una relación directa con otras series que reporten cambios de esquemas y su relación directa con las manifestaciones por estomatotoxicidad.<sup>38-41</sup>

En el estudio se detectaron pacientes que recibieron de uno a 12 ciclos de quimioterapia, la mayor cantidad de ellas registran cuatro y seis detectado de 255 expedientes en 203. Para los autores que consignan esta variable, la toxicidad se incrementa en la misma proporción que el número de ciclos. Moreno,<sup>10</sup> en su descripción de reconstrucción mamaria posterior a mastectomía, establece que los esquemas más empleados son FAC y CMF en seis ciclos, lo que coincide con nuestra muestra. En las pacientes que recibieron un segundo esquema, nuevamente aparecen seis ciclos como constante.<sup>41-43</sup>

Con respecto al grupo estomatológico 25.8% fue asignado a los grupos II y III, lo que indica que por sí mismas presentaron alteraciones orales, siendo más susceptibles a la toxicidad. En general, coincide con las características

reportadas por Varela<sup>44</sup> en la población de pacientes con lesiones en cabeza y cuello. Las condiciones previas de la población inciden de forma directa a la estomatotoxicidad, mostrado por la mayor parte de los 91 pacientes de nuestra población, cuando se determinó en 46 de ellos al grupo III y 32 al grupo II, indicando que requirieron de una mayor asistencia estomatológica documentada en sus expedientes.<sup>13,45,46</sup>

La mucositis se presentó en 41.5% de nuestra población, algunos autores tienen un porcentaje mayor, pero debe considerarse que en otras poblaciones con estudios de lesiones y esquemas diferentes la incidencia de esta manifestación se incrementa, De Fritas<sup>43</sup> es un ejemplo con su muestra de pacientes con leucemia. Sin embargo, con antecedentes de cáncer mamario atendidas con quimioterapia, de una población de 315, se documentó en 41 de ellas la mucositis como forma de toxicidad.

La estomatotoxicidad representada por hemorragia en el epitelio, no se encontró en nuestra población estudiada, sin embargo, en la consulta sí se presenta, Cheung,<sup>40</sup> Vuolo,<sup>47</sup> Hou<sup>48</sup> y Rosenberg<sup>49</sup> establecen su frecuencia de forma secuencial, primero úlceras en epitelio que inducen a una mucositis, desarrollando procesos infecciosos y de ahí a hemorragia.

El establecer en un paciente el grupo estomatológico, representa anticipar factores de riesgo ante protocolos de tratamiento oncológico que incluyan quimioterapia, en el grupo de estudio 49 expedientes nos informan que la toxicidad se presentó en forma leve en 27 de ellos, de forma moderada en 13 y severa en nueve. Los grupos con mayor población fueron el II y III, que por sus características debieron presentar alteraciones orales previas que evolucionaron con mayor incidencia y severidad a la estomatotoxicidad.

Drane y Daly,<sup>13</sup> crearon estos grupos estomatológicos y desarrollaron protocolos de tratamiento previos, durante y después de la aplicación de radioterapia por lesiones en cabeza y cuello, su aplicación en pacientes de quimioterapia son útiles para prevenir la toxicidad anteriormente descrita. Estos lineamientos adquieren mayor relevancia cuando son lesiones que involucran a la cavidad oral, coincidimos en resultados con Lyass<sup>11</sup> y Sonis<sup>42</sup> que establecen tratamientos previos con suficiente tiempo para la recuperación de tejidos involucrados que serán tratados con radioterapia y/o quimioterapia.

## ► CONCLUSIONES

La población estudiada con cáncer mamario tratada con quimioterapia presenta una incidencia mayor entre los 30 y 50 años, motiva participar en la promoción

oportuna de la enfermedad para su detección temprana y mejorar las condiciones orales ante protocolos de tratamiento que incluyan quimioterapia.

La relación edad y condiciones orales previas al tratamiento, se relacionan con dos factores importantes: 1) las deterioradas condiciones orales previas en el mayor número de la población estudiada y 2) el entorno por cambios hormonales por edad en la mujer, en virtud del riesgo de estomatotoxicidad que se presenta con mayor incidencia y severidad.

Los pacientes con lesiones en cabeza y cuello, deben considerarse especialmente de alto riesgo, cuando su tratamiento incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. Es importante para su pronóstico incluir protocolos estomatológicos previos al tratamiento oncológico, que mejoren sustancialmente las condiciones orales. La asistencia oral durante el desarrollo de las mismas, que tendrá como objetivo disminuir la incidencia y severidad de toxicidad, rehabilitando protésicamente las alteraciones orales de forma transitoria, dando el tiempo suficiente para que los tejidos alterados por la propia lesión y/o tratamientos oncológicos se recuperen.

El manejo de la mucositis oral puede requerir no solamente del estomatólogo, sino de la intervención profesional de varios especialistas, especialmente cuando se origina por el trasplante de células madre hematopoyéticas. Cuando se presentan como alteración secundaria por los esquemas de quimioterapia, como se advierte en la población estudiada, la severidad dependerá de varios factores: 1) condiciones orales previas, 2) número de ciclos administrados, considerando que a mayor número de ciclos será mayor la toxicidad, 3) cuando hay cambio de esquema, y 4) estado hematológico del paciente.

La atención radica en una vigilancia estrecha preponderando la higiene oral, paliando los síntomas y anticipando tratamientos en la dentición, periodonto y estabilidad protésica que pudiera presentarse.

Entre los protocolos de asistencia estomatológica más aceptados, se encuentra la evaluación oral dos veces al día, cuando se trate de pacientes hospitalizados, pudiendo aumentar ante una evolución adversa.

Las manifestaciones orales se presentan entre el 7o. y 14o. días posteriores a la administración del esquema.

La higiene oral debe establecerse de forma atraumática, cuidando especialmente la mucosa, mantener de forma permanente la lubricación de labios y epitelio, alivio del dolor y de la inflamación.

El mantener lubricada la mucosa puede ser manteniendo al día una irrigación de solución salina/solución de

bicarbonato de sodio al (0.9%). Los anestésicos deberán utilizarse lo menos posible, sin vasoconstrictor.

Para recubrir la mucosa puede emplearse una suspensión de hidróxido de aluminio, caolín, pectina y retinol.

Los analgésicos pueden ser tópicos con base de benzidamina y ketorolaco trometamina.

Cuando el paciente recibe como parte del esquema 5 FU, es conveniente que 20 minutos antes de la administración reciba crioterapia (hielo en boca), para evitar la *mucositis* inmediata.

La vigilancia constante deberá evitar procesos infecciosos bacterianos, virales y micóticos. Ante la presencia de alguno de ellos, deberán administrarse fármacos locales o sistémicos, especialmente cuando el nivel plaquetario se encuentre bajo.

El cepillo dental debe ser suave sin producir trauma en la mucosa, utilizándolo de dos a tres veces al día con el método Bass, para limpieza controlada del surco gingival. El dentífrico de preferencia deberá tener una base de triclosán, citrato de zinc o flúor. La solución para enjuague oral es conveniente que sea electrolizada superoxidada. El empleo de hilo dental debe ser convencional.

En caso de ser portador de prótesis, es recomendable utilizarlas solamente para comer, evitando dormir con ellas, ante la presencia de aparatos ortodónticos, es necesario valorar el postergar su uso.

Cuando el paciente presenta procesos infecciosos virales una alternativa es el empleo de ribavirina, (7.5 g).

Cuando se detecta una infección micótica la nistatina (100,000 U) en suspensión puede emplearse tópica y sistémica. Otro elemento empleado es el fluconazol, especialmente cuando el esófago presenta invasión (*mucositis* grado IV).

Ante infecciones por microbios, el manejo es sistémico con agentes de amplio espectro paralelamente con enjuagues de soluciones de clorhexidina, con yodo povidone. Los antibióticos frecuentemente usados son para anaerobios, la clindamicina de 300 g cada ocho horas por cinco a siete días, también de forma tópica se emplea neomicina y tetraciclina.

Los protocolos de tratamiento estomatológico para pacientes que reciben quimioterapia de dosis elevada coinciden en la literatura consultada, basándose en cuidados convencionales, higiene oral cercanamente controlada y vigilancia de efectos secundarios, procurando evitar el trauma por prótesis.

Es necesario establecer protocolos de investigación que nos permitan reducir la incidencia y severidad de la *mucositis* oral, manejo de infecciones, dolor oral,

hemorragias y las alteraciones de glándulas salivales procurando disminuir las secuelas crónicas.

La quimioterapia representa un importante avance en la lucha contra el cáncer, muchos se han visto beneficiados en el control de la enfermedad, pero sus efectos secundarios deben prevenirse o atenuarse procurando con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Bibliografía

1. Registro estatal de cáncer. Secretaría de Salud de Jalisco. Departamento de Estadística 1995(22).
2. Pérez TR. Introducción a la patología, 2a. ed., Editorial Médica Panamericana. Argentina 1987:539-50.
3. Lazcano E *et al.* Programa de detección oportuna de cáncer en México. Revista INCan 1996(42):123-40.
4. Organización Panamericana de Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, oficina regional de la OMS. Washington D.C. Phis 1994;(549).
5. Torres R. Tumores de mama. McGraw-Hill Interamericana 1994:102-5.
6. Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Comité de Clasificaciones de Estadios Clínicos y Estadísticas Aplicadas: Clasificación Clínica de Estadio y Presentación de Resultados, Tumores Malignos de la Mama y Laringe, París 1958.
7. Lazcano E *et al.* Cáncer de mama. Un hilo conductor histórico, presente y futuro. Salud Pública. México 1996(38):130-52.
8. Mohar A. Factores de riesgo para cáncer gástrico. Rev INCan 1997;43(1):7-8.
9. National Cancer Institute. *Cancer Chemotherapy*. 1998. <http://rex.nci.nih/Nci-pub-interface/datos/datos2.html>.
10. Moreno M, Miranda H, Luján P, Ávila L. Manejo conservador del cáncer mamario. Rev. Hospital General de México 2000;63(2):98-102.
11. Lyass O *et al.* Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal Dexocirubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;89(5):1037-45.
12. Rosenberg S. Oral complication of cancer chemotherapy. A review of 398 patients. J Oral Medicine 1986;41(2):93.
13. Chalian V, Drane J and Standish S. Maxillofacial prosthetics. Multidisciplinary treatment. Baltimore: Williams and Wilkins 1971:456.
14. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncology 1998;34(1):39-43.
15. Schubert MM *et al.* Oral complication of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc 1998:644-55.
16. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. Curr Opin Onco 1999;11(4):261-6.
17. Sonis ST, Elting LS, Keefe D *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer 2004;100(9 suppl):1995-2025.
18. Carl W. Cancer and oral cavity. Quintessence Publishing Co 1996: 99-106.
19. Larmas M *et al.* Oral manifestations of familial hypophosphatemic rickets after phosphate supplement therapy: a review of the literature and report of case. ASDC J Dent Child 1991;58(4):26-51.
20. Barker BF, Barker GJ. Oral complications and management of cancer chemotherapy. Northwest Dent 1990:23-6.
21. Keila S *et al.* Uncontrolled bleeding during endodontic treatment as the first symptoms for diagnosing von Willebrand's disease. A case report. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1990;69(2):243-6.
22. Bunetel L and Bonneure-Mallet M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy J Oral Med 1996;82(2):161-65.
23. Felder RS *et al.* Oral manifestations of drugs therapy. Spec Care Dentist 1988;8(3):119-24.
24. Schubert M, William BE, Lloid ME *et al.* Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. Cancer 1992;69(10):2469-77.
25. Larson PJ, Miaskowski C, MacPhail L *et al.* The PRO-SELF Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. Cancer Nurs 1998;21(4):263-8.
26. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Grup. Cancer 1999;85(10):2103-13.

27. Sonis ST, Costa JW Jr, Evisitt SM *et al.* Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(6):749-55.
28. Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A *et al.* Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Res* 1994;54(5):1135-8.
29. Sonis ST, Muska A, O'Brien J *et al.* Alteration in the frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(4):261-6.
30. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35(5):453-470.
31. Solomon CS, Shaikh AB, Arendorf TM. An efficacious oral health care protocol for immunocompromised patients. *Spec Care Dentist* 1995;15(6):228-33.
32. Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr* 1990;(9):29-32.
33. Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(2):122-6.
34. Elorza H. Estadística para las ciencias sociales y del comportamiento. 2a. ed., Oxford. 1999:517-622.
35. Hernández R, Fernández C y Baptista P. Metodología de la Investigación 1a. ed., McGraw-Hill 1998:57-72.
36. Peterson D and Sonis ST. Oral complications of cancer chemotherapy. Ed. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague 1983:xi-xii.
37. Ramírez V *et al.* Chemotherapy-associated oral mucosa lesions in patients with leukaemia or lymphoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B(5):322-7.
38. Newman M, Takei H, Carranza F *et al.* *Periodontología Clínica*. McGraw-Hill. 2003;37:542-56.
39. Dreizen S, Bodey G and Rodriguez V. Oral complications of cancer chemotherapy. *Postgraduate Medicine* 1975;58(2):75-82.
40. Cheung WS. Neutropenia in childhood with oral manifestations—a case report. *J Can Dent Assoc* 1994;60(11):954-55.
41. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Dent Clin* 1992;36:945-66.
42. Sonis ST, Tracey C, Shklar G *et al.* An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1990;69(4):437-43.
43. De Fritas TC, Consolaro A. Oral manifestations of acute leucemia. *Rev Odontol Univ Sao Paulo* 1990;4(3):261-64.
44. Varela JM, Arana E, Gerson R. Factores pronóstico en el cáncer de cabeza y cuello. *Rev INCan* 1994;40(3):138-43.
45. Dreizen M. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complication. *NCI Monog* 1990(9):11-5.
46. Naylor GD and Terezhalmay GT. Oral complications of cancer chemotherapy: prevention and management. *Spec Care Dentist* 1998;8(4):150-6.
47. Vuolo SJ. Oral complication of cancer chemotherapy and dental care for the cancer patient receiving antineoplastic drug therapy: a literature review. *J Dent* 1987;57:50-9.
48. Hou GL, Tsai C. Oral manifestations of agranulocytosis associated with methimazole therapy. *J Periodontol* 1998;59(4):244-8.
49. Rosenberg S. Oral complication of cancer chemotherapy—A review of 398 patients. *J Oral Medicine* 1986;41(2):93.

# Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): fundamentos físicos y clínicos

## *Intensity modulated radiation therapy (IMRT): principles physical and clinical*

Luján Castilla PJ,<sup>1</sup> Villaseñor Navarro LF.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

La unidad de radioterapia del servicio de oncología, del Hospital General de México, O.D., ha incorporado recientemente una nueva técnica para los tratamientos del cáncer con radiaciones ionizantes: la radioterapia con intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés) que consiste en un tratamiento que emplea haces de radiación con diferentes intensidades en cada haz, para entregar dosis más altas al tumor y menores dosis a los tejidos sanos cercanos.

En la Radioterapia con Intensidad Modulada (IMRT), que es una forma de Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D), más sofisticada y precisa, es posible suministrar distribuciones de dosis no uniformes, empleando haces de radiación de intensidad variable, en los que se modula o controla la intensidad del haz de radiación, para lograr altas dosis en el tumor, minimizando la dosis en los tejidos sanos.

Las técnicas físicas implicadas en la IMRT están en desarrollo constante y todavía no existe un conjunto de procedimientos consensuado y universal. No obstante, la IMRT tiene mucho más potencial para generar distribuciones de dosis conformadas para las geometrías más complejas de volúmenes blanco y en órganos de riesgos (OAR) que la terapia de haces uniforme.

### ▷ ABSTRACT

*The oncology service radiotherapy unit from the General Hospital of Mexico O.D. recently has incorporated a new technique for cancer treatments with ionizing radiations: the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). This technique consists on a treatment that uses radiation beams with different intensities in each beam, in order to give high doses to the tumor and small doses to the healthy near tissues.*

*IMRT is a more sophisticated and accurate technique in comparison with the Conformal Radiation Therapy (RTC-3D). The IMRT makes possible to give distributions of non uniform doses using variable intensity radiation beams in which modulates or controls the intensity beam of radiation, to achieve high doses in the tumor, minimizing the dose in healthy tissues.*

*The physical techniques implied on IMRT are under constant development and standard procedures don't still exist. Nevertheless, IMRT has much more potential to generate conformed doses distributions even in the most complex geometries of the target volumes (tumors) and organs at risk (OAR) in comparison with the RTC-3D technique.*

*The present article has as objective to review and analyze the IMRT basic principles on both the clinical and physical point of view.*

**Key words:** *intensity modulated radiation therapy (IMRT), target volume delineation and definition, principles physical and clinical.*

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México, O.D. <sup>2</sup> Jefe de Física Médica de la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México, O.D.

El presente artículo tiene como objetivo el revisar y analizar los principios básicos de la IMRT tanto a nivel de los aspectos físicos como clínicos.

**Palabras clave:** radioterapia con intensidad modulada (IMRT), delineación y definición de volúmenes blanco, aspectos físicos y clínicos.

## ▷ INTRODUCCIÓN

La unidad de radioterapia del servicio de oncología, del Hospital General de México O.D., ha incorporado recientemente una nueva técnica para los tratamientos del cáncer con radiaciones ionizantes: la radioterapia con intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés) que consiste en un tratamiento que emplea haces de radiación con diferentes intensidades en cada haz, para entregar dosis más altas al tumor y menores dosis a los tejidos sanos cercanos.

El 11 de septiembre de 2006 se trató el primer paciente con esta técnica de irradiación, correspondiendo este primer caso a un cáncer de próstata EC II con factores de riesgos intermedio.

En la actualidad, somos el centro oncológico mexicano pionero y con mayor experiencia en IMRT, llevándose a la fecha de la presente publicación un total de 70 casos de diversas patologías, siendo los principales casos: cáncer de próstata en 20, neoplasias del área de cabeza y cuello en 18, neoplasias intracraneales en 14 y en otras patologías en 18.

En las últimas décadas, el tratamiento del cáncer con fuentes de radiación externa ha evolucionado desde la irradiación general de toda la región donde se encontraba ubicado el tumor, hacia la conformación del haz de radiación; adaptándolo a la forma del tumor con el apoyo de imágenes (TC, IMR, CT-PET) para la planeación del tratamiento, técnica conocida como radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D).

El objetivo de la RTC-3D es conseguir distribuciones de dosis de radiación elevadas mediante la superposición de campos de intensidad uniforme, localizados sobre el volumen tumoral (VT), al mismo tiempo que se trata de evitar en la medida de lo posible irradiar el tejido sano, manteniendo un nivel de toxicidad aceptable en los órganos de riesgos adyacentes y aumentando las probabilidades de control del tumor.

En la radioterapia con intensidad modulada (IMRT), que es una forma de RTC-3D más sofisticada y precisa, es posible suministrar distribuciones de dosis no uniformes, empleando haces de radiación de intensidad variable, en los que se modula o controla la intensidad del haz de radiación, para lograr altas dosis en el tumor, minimizando la dosis en los tejidos sanos.

La IMRT no sólo utiliza los elementos de la RTC-3D, sino que la mejora, permitiendo distribuciones de dosis cóncavas o yuxtapuestas, antes imposibles, y mucho más conformadas.

El presente artículo tiene como objetivo el revisar y analizar los principios básicos de la IMRT tanto a nivel de los aspectos físicos como clínicos.

## ▷ REVISIÓN HISTÓRICA

Los principales precursores de la tecnología para el desarrollo de la IMRT se basan en dos aspectos:

- 1) Los avances en los sistemas de planeación de tratamiento en 3D.
- 2) Los desarrollos de los sistemas controlados por computadoras para liberar la radiación.

Respecto a los avances en los sistemas de planeación en 3D, los primeros en desarrollar un sistema de planeación de tratamiento en 3D fueron Sterling y cols., en 1965.<sup>1,2</sup> También son importantes las contribuciones de Van de Geijn,<sup>3,4</sup> Cunningham,<sup>5</sup> y Beaudoin<sup>6</sup> quienes realizaron los primeros estudios clínicos con los modelos de planeación en 3D.

Reinstein y cols.<sup>7</sup> y McShan y cols.<sup>7,8</sup> son, en 1978, los primeros en utilizar las planeaciones en 3D con el desarrollo del concepto de *beam's eye view* (BEV), que proporciona al médico o al físico-médico una visión de la anatomía del paciente desde la perspectiva de la fuente del haz de radiación, mirando el haz divergente desde el punto focal. En 1983, Goitein y Abrams,<sup>9</sup> y Goitein y cols.,<sup>10</sup> integran los adelantos de la tomografía computarizada (TC) para mejorar el BEV y realizan las primeras radiografías con reconstrucción digital. Finalmente, entre 1986 y 1989, varias instituciones universitarias desarrollan y perfeccionan sistemas de planeación en 3D, que son los de uso clínico en la actualidad.<sup>11-14</sup>

Importantes desarrollos y refinamientos en los sistemas de planeación en 3D son llevados a cabo, así como la integración de nuevos conceptos como el histograma dosis volumen (HDV) y los nuevos modelos de efectos biológicos como son la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal (NTCP).<sup>15-18</sup>

En cuanto a los sistemas de cómputo controlados es pionero el estudio del Dr. Shinji Takahashi y cols., en 1965 en Nagoya, Japón,<sup>19</sup> con su publicación sobre radioterapia conformacional y los primeros conceptos de diferencias entre RTC-3D y la IMRT.

También son importantes los estudios llevados a cabo en la Clínica Lahy del Instituto Tecnológico de Massachusetts,<sup>20-22</sup> que desarrollan en forma independiente un sistema de liberación de radiación asincrónica similar al empleado por Takahashi.

En Inglaterra, el Hospital Royal Northern también realiza estudios que desarrolla equipos de teleterapia con cobalto 60, en donde el paciente es posicionado en forma automática durante el tratamiento rotacional usando un sistema electromecánico, este programa de manejo recibió el nombre de *Tracking Cobalt Project*.<sup>23-25</sup>

Brahme,<sup>26,27</sup> Brahme y Ágren,<sup>28</sup> y Cormack<sup>29,30</sup> trabajan en forma independiente, desarrollando los conceptos básicos relacionados a la distribución de la intensidad en forma no uniforme, que genera una mejoría en la distribución de la dosis.

Por otro lado, Kallman,<sup>31</sup> Lind<sup>32</sup> y Bortfeld<sup>33</sup> se concentran en trabajos para el mejoramiento del plan de optimización de la IMRT.

Entre 1988 y 2004 avances en las técnicas de planeación y de suministrar la dosis de radiación con IMRT han sido desarrolladas y se encuentran ampliamente documentadas en la revisión que realizan el grupo cooperativo de trabajo en IMRT<sup>34</sup> y por Webb S.<sup>35</sup>

## ▷ FUNDAMENTO TEÓRICO-FÍSICO

### Antecedentes

Durante casi un siglo la radioterapia externa (RTE) podía administrarse solamente usando haces de radiación que delimitaban campos en forma cuadrada o rectangular, en los que para conformarlos al tumor se interponían bloques de protección y filtros en cuñas, y es lo que se podría denominar como RT clásica. Con la llegada del colimador multiláminas (MLC), que se incorpora en el propio equipo, se han podido diseñar desde dicho equipo campos en formas geométricas más adaptadas a la realidad del tumor, es lo que se ha denominado RT conformada (RTCF), aunque de hecho ya venía utilizándose manualmente con los bloques de protección. La forma más avanzada de RTCF, es ahora la intensidad modulada en radioterapia (IMRT). Mediante la cual no sólo el campo es conformado geométricamente, sino que además la intensidad varía *bixel by bixel* o *beamlet by beamlet* (subunidad por subunidad), dentro de este campo de radiación. Se define como *bixel* o *beamlet*, el pequeño elemento de intensidad

de fotones usado para subdividir un haz de intensidad modulada, con el fin de optimizar la distribución de la intensidad o el cálculo de la dosis. La intensidad de dosis se define como la fluencia de energía, dependiendo del algoritmo de cálculo de dosis usado.

La IMRT es especialmente útil cuando el volumen blanco y/o órganos de riesgo (OAR) tienen formas complejas, y/o regiones cóncavas y/o zonas yuxtapuestas, por ejemplo en la zona de cabeza y cuello, donde los tumores pueden estar cercanos a la médula espinal, órbita, nervio óptico y/o glándula parótida.<sup>36</sup>

La planificación del tratamiento en radioterapia (RT), requiere el cálculo de una serie de parámetros para la administración de una determinada dosis de radiación al paciente. Idealmente la distribución de la dosis de la radiación debería diseñarse para conformar perfectamente todo el volumen tumoral (VT), evitando a su vez los tejidos sanos circundantes.

Aunque lograr este objetivo es prácticamente imposible, una optimización mediante ordenador puede simplificar el proceso tedioso de planificación y producir los mejores planes posibles.<sup>37</sup>

Este cambio tanto en la planificación como en la realización de la RT, ha sido posible en gran parte por los continuos avances en hardware y software informático que han llevado al desarrollo de la sofisticada planificación de tratamiento en 3D o tridimensional (RTC-3D) y a las unidades de tratamiento controladas mediante un ordenador o computador (RTCC), como es el caso de los aceleradores lineales (AL). Tales sistemas de planificación y administración de dosis han implementado en todos los centros de radioterapia, la práctica de la RT conformada en tres dimensiones (RTC-3D).<sup>38</sup>

El desarrollo adicional de los sistemas de RTC-3D, durante los últimos tres años ha llevado a una amplia adopción de sistema de planificación 3D en muchos centros radiooncológicos. Del resultado de lo anterior y del refinamiento en la tecnología de aplicación en 3D se han desarrollado los conceptos de los histogramas dosis volumen (DVH) y los modelos del efecto biológico como son el de la probabilidad del control tumoral (TCP) y el de la probabilidad de complicaciones del tejido normal (NTCP). Los anteriores hechos son partes cruciales del plan de optimización, el cual es crítico en IMRT.

Las hipótesis en las que se basa el uso de la IMRT, son dos:

- 1) La IMRT permite administrar una mayor dosis a los pacientes en un volumen menor a irradiar, con lo que se aumenta el control local de la enfermedad.

- 2) La IMRT disminuye la toxicidad asociada a la radioterapia.

La planificación de dosis en la RT-3D e IMRT y la administración del tratamiento en el estado tecnológico actual presenta esquemáticamente los pasos siguientes:

- 1) Posicionamiento del paciente y su inmovilización.
- 2) Adquisición de imágenes mediante tomografía computarizada (TC) y a veces complementadas con imágenes de resonancia magnética y CT-PET.
- 3) Definición anatómica de contornos, volúmenes blanco y órganos riesgo (OAR).
- 4) Prescripción de las dosis en el volumen blanco y de las dosis de tolerancia en los OAR.
- 5) Diseño de los campos de irradiación (tamaño, forma y orientación de los haces), a través del *beam's eye view*, que proporciona al clínico y al físico-médico una visión de la anatomía del paciente desde la perspectiva de la fuente del haz de radiación, mirando el haz divergente desde el punto focal.
- 6) Cálculo y representación de la dosis.
- 7) Análisis y evaluación de los histogramas dosis-volumen en las estructuras específicas (tumor y OAR).
- 8) Revisión del plan de tratamiento y la documentación respectiva.
- 9) Implementación del plan de tratamiento y su verificación.

La IMRT es una forma avanzada de RT-3D con dos puntos agregados con la finalidad de mejorar la distribución de dosis:

- Optimización iterativa del plan de tratamiento computarizado.
- Uso de haces de radiación de distribución no uniforme y hecha a la medida (intensidad modulada).

Aunque el proceso general de la IMRT y el de la RT-3D son muy similares, estos dos puntos tienen implicaciones en algunos aspectos de la planificación del tratamiento e implementación.

La administración de una técnica de IMRT requiere disponer en primer lugar de:

- Una unidad de tratamiento tipo RTCC, en donde el acelerador lineal es el equipo más empleado, con un software específico para esta técnica.
- Un sistema de planificación en RT-3D.

## ▷ TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE IMRT

Existen varios métodos para administrar la IMRT mediante las unidades de tratamiento, los cuales se encuentran descritos en la literatura.<sup>38-44</sup>

Los más desarrollados y los que mayormente están incorporados en los distintos AL, a partir del colimador multiláminas (MLC) controlado mediante computadora, son los métodos siguientes:

- Sliding window o Dynamic MLC (DMLC)<sup>45</sup>
- Step-and-shoot o Segmental MLC (SMLC)<sup>46-49</sup>
- La técnica denominada tomotherapy o serial tomotherapy<sup>50-54</sup>

En la técnica DMLC, la administración de la intensidad modulada del haz es con las hojas del MLC en movimiento durante la irradiación. La ventana formada por cada par de láminas opuestas atraviesa el volumen tumoral mientras el haz está irradiando.

En la técnica SMLC, la administración de la intensidad modulada del haz en una dirección fija del haz con una secuencia de segmentos del MLC en los cuales la radiación sólo tiene lugar cuando las hojas del MLC se han detenido en una posición prescrita del segmento.

En la *tomotherapy*, la administración de la intensidad modulada se realiza girando los haces, denominándose "tipo abanico". La *serial tomotherapy*, consiste en la administración de múltiples haces "tipo abanico" con incrementos discretos de la mesa de tratamiento entre cada movimiento axial de un arco de giro del brazo de la máquina. En la *helical tomotherapy*, para la administración de la IMRT se hace uso del movimiento helicoidal propio de la TC, es decir, tiene lugar un movimiento continuo y sincronizado del brazo y la mesa.

En la *tomotherapy*, se usa el sistema comercializado de NOMOS con un colimador MIMIC.<sup>50-54</sup> El *multivane intensity modulating colimator* (MIMIC), es un colimador de 20 pares de hojas montado sobre un AL convencional de baja energía y administra en tratamiento a un corte estrecho del paciente usando una rotación en arco. El haz es colimado a una estrecha ranura de 2 x 20 cm, y *beamlets* de intensidad variada son creados al mover las hojas del MIMIC abriendo y cerrando un pincel de 1 x 1 cm<sup>2</sup> del haz de radiación a medida que el brazo gira en torno al paciente. El tratamiento completo se lleva a cabo mediante una administración seriada a cortes axiales adyacentes.

En las técnicas DMLC y SMLC, utilizan el colimador multiláminas (MLC) el cual es el elemento del AL que define el tamaño del haz de radiación, ajustando el haz a la forma del tumor. En línea general un MLC está

compuesto de múltiples láminas móviles, el número de láminas varía de 20 a 120, se colocan opuestas por pares y se controlan mediante computadora; la amplitud de cada una de las láminas oscila de 0.5 a 1.5 cm.

#### ▷ OPTIMIZACIÓN DEL CÁLCULO DE LA DOSIS

La IMRT requiere de un método que designe óptimos perfiles no uniformes de intensidad de los haces, una tarea para la cual la optimización del proceso de cálculo que realiza el ordenador es indispensable. El método de optimización que usa la computadora para la IMRT se conoce como *inverse planning* o “planeación inversa” y se basa en un proceso iterativo, a diferencia del sistema interactivo denominado *forward planning* o “planeación directa” que se usa en la planificación convencional de la RTC-3D.

El método de *inverse planning* fue inicialmente propuesto por A. Brahne en 1988<sup>55</sup> y posteriormente en la última década ha sido mejorado en forma importante por otros investigadores.<sup>48, 56-62</sup>

En el *forward planning*, se define primero la geometría del haz y luego se calcula la distribución de la dosis 3D. De acuerdo con la distribución de la dosis resultante el físico-médico modifica la geometría inicial de los haces para mejorar la distribución de la dosis en el tumor y reducir la dosis en los OAR. Este proceso se repite las veces que sean necesarias hasta obtener la distribución óptima deseada.

En el método *inverse planning*, el físico-médico especifica el número y orientación de los distintos haces, así como los objetivos deseados (dosis) para el volumen tumoral y los OAR. El algoritmo de la computadora divide cada haz en rayos individuales y modifica los pesos de cada rayo hasta que la distribución de dosis 3D coincide con los objetivos solicitados. Los haces derivados de este método son de intensidad modulada.

La estrategia debe ser el de encontrar el mejor plan dentro de los límites físicos más amplios de la IMRT, pero antes hay que definir el problema lo más claro y sencillo posible, es decir, tanto los objetivos clínicamente significativos como las restricciones del tratamiento también deben de ser definidos cuantitativamente.<sup>63</sup> Lo anterior puede aparecer aparentemente una tarea fácil, de hecho, es una de las tareas más críticas e importante en la planificación de la IMRT.

Los objetivos y restricciones de optimización que se han propuesto e implementado hasta ahora pueden clasificarse en “criterios físicos”, que atañen a la interacción de la radiación con la materia y requieren distribuciones de dosis exactas y a los “criterios biológicos”, que se basan en que la optimización debería de sustentarse en los efectos biológicos producidos por las distribuciones de dosis subyacentes. Actualmente, la optimización práctica que

se utiliza en los sistemas de planeación en los distintos centros, se basa en los métodos físicos mientras que los modelos biológicos se usan en una forma conceptual.

#### ▷ ACEPTACIÓN, COMISIONAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD EN IMRT

Como aspectos imprescindibles en la implantación de la IMRT deben tenerse en cuenta los mecanismos de aceptación, comisionamiento y control de calidad de la técnica. Gran parte de la labor que atañe a la aceptación, comisionamiento y control de calidad de la IMRT es análoga a la requerida en las técnicas convencionales RTC-3D y que está descrita por la American Association of Physicists in Medicine (AAPM) en el informe del Task Group 53.<sup>64</sup>

Sin embargo, dos aspectos de la IMRT se distinguen de la RTC-3D convencional:

- El proceso de optimización en la fase de planificación.
- El uso de distribuciones de fluencia no uniforme y hecha a medida en la administración del tratamiento.

La implementación clínica de un sistema de IMRT debe de estar soportada por un sólido programa de control de calidad, lo que implica una gran cantidad de trabajo y recursos para el físico-médico que no deben ser subestimados.

El proceso de control de calidad debe contemplar los puntos siguientes:

- Pruebas de aceptación del sistema de planificación de IMRT.
- Verificación de las distribuciones de dosis IMRT.
- Casos para probar planos de tratamiento IMRT.
- Revisiones del cálculo de las “unidades de monitor” (UM) a administrar.
- Verificación del tratamiento de IMRT.

Además de la evaluación cuantitativa del sistema de planificación para IMRT debería incluirse una determinación de los efectos de los parámetros de entrada sobre la distribución de dosis optimizada. Esta evaluación sería conducida haciendo uso de los cortes anatómicos, volúmenes blancos y órganos de riesgo de los pacientes y serían completados para cada localización anatómica que hiciera uso de la técnica de IMRT.

Respecto a la verificación de las distribuciones de dosis de IMRT, las medidas deben orientarse para probar la fluencia no uniforme de los haces, para ello se necesita una elección adecuada del detector y de su precisa determinación de la localización espacial.

Las distribuciones de dosis se caracterizan por complejos gradientes de dosis en 3D y una fluencia administrada dependiente del tiempo, todo ello origina severas limitaciones sobre los dosímetros y técnicas empleadas para caracterizar las distribuciones de dosis IMRT. Aunque hay prometedoros dosímetros 3D equivalentes a agua, todavía presentan limitaciones por diversos motivos, tales como: resolución espacial, sensibilidad, ruido o no equivalentes al agua. Actualmente, el dosímetro más validado para este tipo de medidas sigue siendo la cámara de ionización.<sup>65</sup>

Una parte esencial de la verificación dosimétrica completa es estudiar planes de tratamiento y prescripciones que simulan el rango de volumen blanco y diversas geometrías de órganos de riesgo que se usarán en la clínica.

Debido a la complejidad de la administración de la IMRT, previo al tratamiento del paciente deben verificarse las unidades monitor (UM), bien sea a través de medidas directas o mediante un sistema de cálculo validado e independiente.<sup>37,66</sup>

Para las medidas directas hay que hacer uso de maniqués geométricos o antropomórficos, que se irradiarán en las mismas condiciones de tratamiento del paciente. La verificación de la UM a través de la computadora es una técnica de validación muy eficiente,<sup>67-69</sup> pero el modelo de cálculo tiene que contemplar todos los efectos de fuga de la radiación del MLC (transmisión de la hoja, radiación dispersa, geometría de la fuente, etc.) y a su vez la verificación de este algoritmo requiere medidas directas de las dosis. En cualquier caso es importante realizar verificaciones periódicas para revisar la planificación y administración de dosis en su totalidad.

La verificación del tratamiento de IMRT en un paciente, parte de la base que previamente la unidad de tratamiento o sea el acelerador lineal, cumple adecuadamente con el programa de control de calidad que se le haya establecido. A esto hay que agregarle la verificación de la tasa de dosis de la máquina y del posicionamiento del paciente, que actualmente los usuarios tratan como problemas independientes. Para posicionar al paciente se recurre, usualmente, a sistemas de inmovilizadores no invasivos, la exactitud de la inmovilización del paciente y colocación del sistema es crítica para administrar adecuadamente la dosis.

Antes de administrar cada tratamiento de IMRT, hay que comprobar la integridad de todos los datos de la Unidad de Radioterapia. Por ejemplo, que los datos computarizados del sistema de registro y verificación del acelerador lineal que indican la posición inicial de cada una de las láminas del MLC son correctos, así como los otros parámetros del acelerador. Al concluir

la administración de la dosis para cada campo de tratamiento también hay que comprobar la posición final de las láminas.

La literatura muestra que pequeños errores en la colocación de algún parámetro puede dar lugar a importantes errores en la administración de la dosis,<sup>70-73</sup> a lo anterior también influye la técnica de IMRT en cuestión empleada.

Como todos los procedimientos de control de calidad, la relación entre complejidad y frecuencia del procedimiento debe ser equilibrada frente al significado de los errores detectados.

De todo lo anterior se desprende la cantidad de tiempo que representa tanto para la computadora, la máquina del tratamiento y el personal, especialmente el de físico-médico, al llevar a cabo la realización de esta técnica.

## ▷ RESULTADOS CLÍNICOS

La utilización en la clínica de la IMRT, se fundamenta en el incremento de la precisión en la definición de volúmenes blancos y la aplicación de parámetros biológicos para optimizar el tratamiento, de lo que se deduce la posibilidad de incrementar la dosis en el volumen definido como tumor y preservar mejor los tejidos sanos para evitar o reducir la toxicidad de la radiación. Lo anterior permite incrementar la dosis en el tumor, llegando en algunos sitios a lo que se le ha llamado “la escalada de dosis”, que supuestamente incrementaría la posibilidad de curación de algunos cánceres mediante radioterapia y, por otro lado, abrir la posibilidad de efectuar un segundo tratamiento de rescate en caso de recurrencia y fuese el único sitio de actividad.

Complejos algoritmos de cálculo permiten planificar el movimiento de los colimadores multiláminas para diseñar mapas de fluencia adaptadas a la optimización deseada, lo cual a nivel tridimensional produce un efecto de “tallado” a la medida, adaptando la dosis tanto a las complejas formas anatómicas del organismo humano como al volumen tumoral y sus zonas de diseminación, mediante un proceso completamente computarizado tanto para la planificación como en la ejecución del tratamiento.

Los criterios para utilizar la IMRT en distintas localizaciones anatómicas tumorales, se basa en lo siguiente:

- 1) Mejorar la adaptación al volumen tumoral con formas cóncavas o convexas o con invaginaciones; ejemplo de lo anterior son los tumores para espinales.
- 2) Adaptarse a restricciones espaciales anatómicas; ejemplo: tumores del pulmón y mediastino.
- 3) Conseguir dosis heterogéneas en el volumen tratado y adaptarlas a la distinta prescripción sobre zonas tumorales o ganglionares; ejemplo: cáncer de próstata, tumores del SNC o de senos paranasales.

- 4) Conseguir dosis homogéneas donde con las técnicas convencionales no se conseguían; ejemplo: cáncer de mama o en la pared torácica.
- 5) Combinación de varios de los anteriores criterios, como puede suceder en el cáncer de mama, en el que debe de corregirse la heterogeneidad de la dosis como en la convexidad de la superficie o en el cáncer de próstata en el que hay distintos volúmenes tumorales planificados, con distintas dosis requeridas y una distribución cóncava de la dosis.

Respecto a la prescripción y distribución de la dosis deben de cumplirse en una planeación ideal, los puntos siguientes:

- 1) El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 100% del GTV.
- 2) El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 95% del PTV.
- 3) No más del 1% del PTV puede recibir una dosis como mínima de 93% de la dosis prescrita.
- 4) No más del 20% del PTV puede recibir una dosis mayor de 110% de la dosis prescrita.<sup>74</sup>

A continuación se comentarán las evidencias clínicas de la eficacia de la IMRT en los diversos sitios tumorales en donde se han realizado aplicaciones clínicas.

#### a) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en tumores de cabeza y cuello

Los tumores de esta región anatómica se caracterizan por tener formas irregulares, tortuosas, aunque por otro lado, son sensibles a la radioterapia y en muchos casos radiocurables. Pero la gran variabilidad morfológica de los contornos superficiales de la cabeza y del cuello más la proximidad de tejidos muy radiosensibles (órgano de riesgo o crítico) como el cristalino, retina, nervio óptico, tronco cerebral, médula cervical y la glándula parótida representan una especial dificultad para poder administrar una dosis homogénea y curativa de radioterapia de 70 o más Gy a un tumor, o bien, radioterapia posoperatoria de 50 Gy sin sobrepasar la dosis de tolerancia de 45 Gy o menos de los tejidos críticos vecinos<sup>75</sup> y que se resumen en la **tabla 1**.

Otro punto importante, en esta región es la obligada inmovilización del paciente para tener y dar garantía de la exacta reproducción de la dirección del haz de cada campo de entrada de radiación durante todo el tratamiento.

Los estudios dosimétricos realizados de la IMRT en tumores de cabeza y cuello dan la evidencia siguiente:

**Tabla 1.**

Dosis máximas permisibles para IMRT en cabeza y cuello

Dosis de tolerancia en órganos de riesgo cabeza y cuello	
Órgano	Tolerancia recomendada
Médula espinal	≤ 45 Gy, no más de 1% para recibir hasta 50 Gy
Parótidas	≤ 26 Gy o mínimo 50% de una glándula menos de 30 Gy
Cavidad oral	Fuera del PTV1 o 2: dosis promedio <40 Gy
Laringe glótica	Fuera del PTV1 o 2: dosis promedio <35 Gy
Cóclea	Promedio < 45 Gy
Tronco encefálico	≤ 54 Gy
Plexo braquial	≤ 60 Gy
Nervios ópticos	≤ 50 Gy
Quiasma	≤ 50 Gy
Mandíbula	≤ 100% de la dosis prescrita para PTV1, 1mL no deberá exceder 75 Gy
Ojos	≤ 45 Gy
Lóbulos temporales	< 1mL no deberá exceder 70 Gy
Tejido no específico	< 1 mL podrá recibir no más de 110%

- Un incremento del índice terapéutico al permitir reducir la dosis en los órganos críticos.
- La simplificación de la planificación, obviando en la gran mayoría de los casos la unión de campos de fotones y electrones o de haces laterales con los anteroposteriores.
- La reducción de la duración total del tratamiento utilizando la sobredosis o boost simultánea dentro del campo.
- La posibilidad de administrar la IMRT en tratamientos de rescate y/o re-irradiaciones.

La inclusión de las glándulas salivales (parótidas) en el volumen de tratamiento con radioterapia produce xerostomía irreversible a partir de dosis de 40 Gy. Para evitar esta complicación se ha utilizado la IMRT en diversos ensayos, estudiando la dosimetría que

**Tabla 2.**

Especificaciones del volumen blanco para IMRT definitiva y posquirúrgica

Volumen	IMRT definitiva	IMRT posoperatorio Alto riesgo	IMRT posoperatorio Riesgo intermedio
CTV 1	Volumen tumoral y el tejido blando adyacente más ganglios regionales	Lecho quirúrgico MÁS el compromiso de partes blandas o ganglios regionales CON extensión extracapsular	Lecho quirúrgico SIN compromiso de partes blandas o ganglios regionales SIN extensión extracapsular
CTV 2	Ganglios regionales electivos	Ganglios regionales electivos	Ganglios regionales electivos

proporciona la IMRT en comparación con la técnica convencional.

Boyer en enero de 1997, publicó un estudio de dosimetría en distintos tumores de cabeza y cuello, evidenciando la preservación de órganos críticos mediante el histograma dosis/volumen (HDV) para cada uno de los tejidos incluidos en esta región. En los tumores de nasofaringe, la preservación de las parótidas, quiasma óptico y del tronco cerebral se consiguió con dosis a un nivel como nunca anteriormente se había conseguido.<sup>76</sup>

Kuppersmith en 1999, repitió el estudio dosimétrico en 28 pacientes con la técnica de radioterapia acelerada simultánea modulada (SMART), que permite efectuar todo el tratamiento en cinco semanas en lugar de las siete u ocho semanas de la radioterapia convencional, evidenciando un incremento del índice terapéutico al reducir la dosis sobre todos los órganos críticos, pero especialmente sobre las parótidas, donde en ningún caso se sobrepasaron los 30 Gy.<sup>77</sup>

En la actualidad y con base en estos artículos de dosimetrías y los de experiencias clínicas, se especifican las recomendaciones a seguir en la preservación de las glándulas parótidas y en las que se correlacionan la dosis y volúmenes.<sup>78</sup>

Los objetivos de la IMRT en las glándulas parótidas es administrar una dosis media en cualquiera de las dos glándulas menor o igual a 26 Gy, o como máximo en 50% del volumen, de una de las glándulas, la dosis debe ser menor de 30 Gy.

Un punto crítico en la administración del tratamiento de IMRT no sólo en el área de cabeza y cuello sino en todas las demás zonas tumorales son las delimitaciones de los volúmenes objetivo (GTV, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2).<sup>79</sup>

Igualmente utilizamos la misma terminología propuesta por Robbins KT para la clasificación y definición de los siete niveles ganglionares de la región de cabeza y cuello.<sup>80</sup> Lo anterior es fundamental para poder delimitar los volúmenes objetivo (GTV, CTV1, CTV2).

En la **tabla 2**, se resume los volúmenes blanco (CTV1, CTV2) y sus especificaciones para los distintos subsitios tumorales de la región de cabeza y cuello que recibirán dosis de IMRT radical o posoperatoria.<sup>34,79,81</sup>

Igualmente Chao y cols., describen las guías a seguir para determinar los distintos grupos regionales a ser tratados dentro de CTV1 o CTV2 de cada uno de los tumores del área de cabeza y cuello.<sup>79</sup>

Respecto a la prescripción de la dosis para CTV1 o CTV2, dos instituciones, la Universidad de Mallinckrodt<sup>82</sup> y la Universidad de Washington<sup>83</sup> han descrito unas series de recomendaciones o guías a considerar en estos volúmenes y que se resumen en la **tabla 3**.

Chao y cols., describieron 17 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con IMRT, observándose un nivel de toxicidad aguda comparable a los pacientes tratados con 3D-CRT.<sup>84</sup> Similares conclusiones alcanzaron Sultanem y cols., al analizar los resultados de 35 pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con IMRT.

Se analizaron las tasas de recurrencia locorregional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. El tratamiento con IMRT se ajustó a la protección de las glándulas parótidas. Los resultados mostraron que la mayoría de las recurrencias observadas a los dos años se produjeron en las zonas de alto riesgo.<sup>85</sup>

En un estudio prospectivo controlado no aleatorizado llevado por Chao y cols., en 41 pacientes tratados por cánceres de cabeza y cuello, de los cuales 27 fueron tratados con IMRT y 14 con 3D-CRT. Todos los pacientes recibieron una dosis mínima de 50 Gy en glándulas submaxilares y se determinó en todos ellos el HDV para las glándulas parótidas. El control a seis meses después de haber finalizado el tratamiento demostró un incremento objetivo del flujo salival en el grupo tratado con IMRT 4% por cada Gy en que se redujo la dosis en las glándulas parótidas, comparado con el grupo control.<sup>86</sup>

En otro estudio realizado por Chao y cols., se comparó a 14 pacientes tratados con IMRT con grupos históricos

**Tabla 3.**

Guía de la Universidad de Washington

Volumen	Técnica	IMRT radical	IMRT posoperatorio	IMRT posoperatorio
	Convencional	35 sesiones	Alto riesgo 33 sesiones	Riesgo intermedio 30 sesiones
CTV 1	66-70 Gy/ 2Gy	70 Gy/ 2Gy	66 Gy/ 2Gy	60 Gy/ 2Gy
CTV 2	50-54 Gy/ 2Gy	56 Gy/ 1.66 Gy	54 Gy/ 1.64 Gy	52 Gy/ 1.73 Gy

de pacientes con cáncer de orofaringe tratados con RT preoperatoria (109 pacientes) o RT posoperatoria (142 pacientes) o RT radical (12 pacientes). En la comparación, se conseguía una significativa reducción de la xerostomía en el grupo de IMRT sin reducción de la probabilidad de curación.<sup>87</sup>

En la Universidad de Washington fueron tratados entre febrero de 1997 y diciembre de 2000, 126 pacientes con cáncer de cabeza y cuello con intención curativa con IMRT. De éstos, 52 pacientes fueron tratados con IMRT radical y 74 con IMRT posoperatoria. Después de un promedio de 26 meses de seguimiento (rango de 12 a 55 meses), se documentaron seis fallas regionales (12%) del grupo de IMRT radical, de las cuales cuatro fueron dentro del campo del CTV1 y dos fueron marginales del volumen de la IMRT. Del grupo de la IMRT posoperatoria detectaron siete fallas ganglionares (9%), de las cuales cinco fueron dentro del CTV2 y dos marginales al volumen de la IMRT. Señalan que por el tipo de falla dentro de CTV1 o CTV2 existe la necesidad de buscar causas de radiorresistencia como sería la hipoxia tumoral y la necesidad de apoyarse en estudios funcionales (IRM) o marcadores moleculares.<sup>79,83,88</sup>

Con un nivel de evidencia II, hasta el momento actual la IMRT en los tumores de cabeza y cuello ha demostrado su eficacia en la reducción de dosis en órganos críticos, especialmente en las glándulas parótidas, pero no hay resultados de estudios prospectivos que demuestren su mayor eficacia en términos de control de la enfermedad.

#### b) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en cáncer de próstata

En el cáncer de próstata es probablemente donde se han formulado las mayores expectativas de mejora con la aplicación de la IMRT.

Los motivos son:

- La larga historia natural de este tumor con alta tasa de incidencia y prevalencia y su trascendencia en los estudios epidemiológicos en los que se fundamenta la política sanitaria.

- La cada vez mayor aceptación del tratamiento conservador mediante la braquiterapia en estadios tempranos muy seleccionados y el empleo de radioterapia externa con altas energías, tanto en etapas tempranas como en las localmente avanzadas.
- Con las dosis habituales de 68-70 Gy, la evidencia de recidivas tardías se incrementan a partir de los dos primeros años e incluso pueden producirse más tardíamente.
- La toxicidad que llega a ser grave de la radioterapia externa sobre la vejiga y el recto si se incrementa la dosis, sin protegerlos.

Por los motivos citados, se ha formulado la hipótesis de que, si mediante la simulación virtual (SV) y la conformación tridimensional de la radioterapia se reduce el volumen clínico a tratar estrictamente al volumen prostático, evitando incluir la vejiga y el recto, podría incrementarse la dosis y lo anterior reduciría las recidivas locales que con dosis inferiores a 70 Gy se producían. La IMRT es la forma más compleja y selectiva de este tipo de tratamientos.

En el tratamiento radioterapéutico de los cánceres de próstata, existen problemas clínicos generados por la proximidad de órganos críticos (vejiga y recto a 5 mm), que limitan la dosis a límites subóptimos y la forma cóncava del volumen tumoral planificado (PTV).

Los volúmenes objetivo (GTV, CTV, PTV) se definirán con la TAC de planificación del tratamiento, los cuales son elementos críticos para la realización del plan de tratamiento tanto para 3D-CRT como para la IMRT.

Estos volúmenes y sus márgenes de seguridad han sido analizados por varios autores para el cáncer de próstata.<sup>89-92</sup>

Instituciones como Fox Chase Cancer Center,<sup>93,94</sup> Memorial Sloan Kettering Cancer Center,<sup>95,96</sup> M.D. Anderson Cancer Center,<sup>97</sup> han podido definir grupos de riesgos y correlacionarlos con los volúmenes objetivo y plantear guías de manejo con el escalonamiento de dosis de radioterapia.

Recientemente el grupo RTOG en su protocolo 94-06 y P-0126 correlaciona las tolerancias en los

**Tabla 4.**  
Dosis de tolerancia para órganos críticos

Órgano	Dosis de tolerancia			
	<15%	<25%	<35%	<50%
Recto	75 Gy	70 Gy	65 Gy	60 Gy
Vejiga	80 Gy	75 Gy	70 Gy	65 Gy
Bulbo peneal	–	–	–	52.5 Gy
Cabeza femoral	50 Gy	–	36 Gy	–

órganos críticos de la dosis respecto al volumen involucrado.<sup>98</sup> (Tabla 4.)

Recientemente se publicaron los resultados a 24 meses de control de un estudio prospectivo con 772 pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes se trataron con distintas dosis de IMRT en dos grupos: 698 pacientes con 81 Gy y 74 con 86.4 Gy. Se observaron resultados de supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica a tres años entre 81 y 92%, según los factores pronósticos preexistentes. Igualmente se observaron los resultados de toxicidad urinaria y rectales significativamente menores a los valores obtenidos en la 3D-CRT.<sup>99</sup>

En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York se llevó a cabo un estudio comparativo con 232 pacientes desarrollado entre 1992 y 1998 y en la que se demuestra una significativa reducción de la proctitis hemorrágica aguda y tardía por radioterapia al emplear IMRT respecto a la 3D-CRT.<sup>100</sup>

Burman demostró que utilizando un plan de tratamiento de IMRT de cinco campos lograba una excelente conformación de dosis al administrar 81 Gy al PTV y al mismo tiempo la dosis en vejiga y recto se encontraban por debajo de la tolerancia.<sup>101</sup>

En la Universidad de California se llevó un estudio que comparó los resultados en 44 pacientes tratados con una dosis máxima de 82 Gy, 26 de ellos con 3D-CRT y 18 pacientes con IMRT. No se observaron diferencias en la incidencia de la morbilidad genitourinaria ( $p = 0.535$ ), aunque la IMRT aumentó la morbilidad gastrointestinal. Este resultado puede ser debido a que en el grupo tratado con IMRT se incluyeron tumores de estadio más avanzado y un número de pacientes con irradiación pélvica.<sup>102</sup>

Respecto a la irradiación pélvica, hay estudios que demuestran que el tratarla con la IMRT hay una reducción de la dosis en el intestino delgado. Nutting y cols., muestran una significativa reducción entre 50 al 75% del volumen intestinal con dosis que no sobrepasan los 45 Gy.<sup>103</sup>

Kupelian y cols., han publicado los resultados obtenidos al administrar la IMRT con un esquema de

hipofraccionamiento (70 Gy en 28 fracciones) y con la prescripción a la línea de isodosis entre 83 al 90%. Los resultados de este estudio muestran una mejoría significativa en la supervivencia libre de recaída bioquímica en el grupo de la IMRT respecto a los tratados con 3D-CRT y con toxicidad vesical de 7% y rectal de 5%.<sup>104</sup>

Guerrero Urbano M.T. y Nutting C.M., han publicado recientemente una revisión crítica sobre las evidencias clínicas conseguidas hasta la fecha que confirma la utilidad de la IMRT en estudios más controlados.<sup>105</sup>

Con un nivel de evidencia II, la IMRT administrada a la próstata ha demostrado que permite realizar una escalada de dosis sin incremento de riesgo de toxicidad y que mejora la distribución de la isodosis prescrita al tumor a su volumen tridimensional.

### c) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en cáncer de mama

El volumen mamario es cóncavo, lo que produce heterogeneidades en la distribución de la dosis. Está rodeado por el pulmón, mediastino y pericardio. A su vez, la cadena ganglionar de la mamaria interna está ubicada debajo del esternón y se halla rodeada completamente por los órganos críticos descritos. La indicación posoperatoria de la radioterapia se realiza sobre el lecho mamario o sobre el lecho de la tumorectomía o cirugía conservadora. La técnica de IMRT permitirá administrar a la mama una dosis de radiación más homogénea.

En 1997, Smit M.C., de la Universidad de Stamford, publicó un estudio con cinco pacientes tratados por cáncer de mama en estadio iniciales con tratamiento conservador quirúrgico y una dosis de 50.4 Gy de radioterapia con la técnica de “boost concomitante”. Los resultados demostraron que para conformaciones ponderales normales, las curvas de isodosis resultantes sobre la mama y los tejidos vecinos eran similares a los tratamientos clásicos. Por el contrario, en mujeres con gran volumen pulmonar o cardiaco, la dosis que se recibía en estos órganos era menor, pues nunca superaba los 12 Gy.<sup>106</sup>

Los estudios de Hong L. en 1999<sup>107</sup> y de Zackrisson B. en el 2000,<sup>108</sup> demostraron que la IMRT era capaz de incrementar la homogeneidad de la dosis administrada en el volumen mamario (dosis máxima reducida de 120 a 112%) y reducir los puntos calientes en más de 20%. El volumen pulmonar irradiado con la dosis prescrita para la mama se redujo de 10.2 a 6.6% y el volumen pulmonar irradiado con 50% de esta dosis se redujo de 14 al 12.5%.

Vicini F.A., reportó un estudio con 281 pacientes en etapas tempranas de cáncer de mama tratadas con cirugía

conservadora más IMRT. Reportando una homogeneidad de la dosis excelente (105%) y 97% de los pacientes experimentaron toxicidad en la piel grado 1-2.<sup>109</sup>

Resultados muy semejantes son reportados por Yarnold J.R.,<sup>110</sup> en un estudio controlado en el que se incluyeron 300 pacientes y se comparó IMRT con el tratamiento estándar con cuñas. La homogeneidad de la dosis del grupo de la IMRT es de 105%, mientras que el estándar fue de 70%.

Kestin L.L., reporta su experiencia preliminar en el Hospital Williams Beaumont con 10 pacientes tratados con IMRT con resultados dosimétricos semejantes a los anteriores estudios.<sup>111</sup>

Con un nivel de evidencia II, la IMRT en el cáncer de mama, incrementa tanto la homogeneidad de la dosis en la mama como la administración de dosis más bajas en órganos vecinos.

#### **d) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en cáncer ginecológico**

En los estadios iniciales de los cánceres ginecológicos, la radioterapia externa es complementaria de la cirugía (tal como sucede en las neoplasias de ovario, del cérvix o del endometrio) y en los estadios localmente avanzados e inoperables; se complementa con la braquiterapia, sin embargo, dentro del contenido de la pelvis están el intestino delgado, la vejiga y el recto que son órganos críticos y limitan la dosis final en el volumen tumoral.

El uso concomitante de la quimioterapia en los estadios localmente avanzados del cáncer cervicouterino, también se asocia a incremento en la morbilidad.<sup>105</sup>

Mundt y cols., publicaron en 2001 un estudio prospectivo no controlado con nueve pacientes con cáncer de cuello uterino y seis de endometrio tratadas con IMRT a la pelvis, administrando una dosis de 45 Gy. Concluyen que la IMRT permite abarcar correctamente el volumen clínico planificado (PTV) con menos toxicidad gastrointestinal que las técnicas convencionales.<sup>112</sup>

Portelance y cols.,<sup>113</sup> al igual que Roeske y cols.,<sup>114</sup> demuestran en planes de tratamientos con IMRT que se reduce el volumen del intestino delgado irradiado entre 58 al 67% con dosis menores de 45 Gy.

Mutic, ha utilizado la IMRT con incremento de la dosis a los ganglios paraaórticos positivos diagnosticados por PET, administrando una dosis de 59.6 Gy con excelente distribución de las curvas de isodosis y menor toxicidad gastrointestinal que con las técnicas convencionales de radioterapia.<sup>115</sup>

Low D.A. y cols., publicó en el 2002 que la IMRT puede reemplazar a la braquiterapia de alta tasa de dosis en grupos de paciente seleccionados.<sup>116</sup>

La IMRT puede tener un importante papel en el futuro clínico del manejo del cáncer ginecológico, en vista que los estudios dosimétricos nos señalan una reducción en la toxicidad gastrointestinal y su probable impacto en la calidad de vida de estos pacientes.<sup>105</sup>

Con un nivel de evidencia II, la IMRT aplicada en los cánceres ginecológicos ha demostrado que permite una reducción de la toxicidad gastrointestinal en comparación con las técnicas convencionales.

#### **e) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en el cáncer de pulmón**

La historia natural de las neoplasias pulmonares se caracterizan por su rápida diseminación ganglionar y hematogena, en algunos casos precoz, que pone en duda la importancia del tratamiento local.

En los casos de los tratamientos posoperatorios, tras neumonectomías parciales o totales, la presencia de adenopatías mediastinales o la proximidad de márgenes de resección a estructuras parahilares, condiciona una situación de especial dificultad para poder administrar dosis de radiación útiles a las adenopatías y al mismo tiempo evitar estructuras críticas vecinas como lo serían: las estructuras vasculares, pulmón contralateral, esófago, tráquea o corazón, con las técnicas de radioterapia convencionales y es en estas circunstancias que la IMRT tenga un papel.

Derycke S., del Hospital de Gent (Bélgica), publicó en 1999 un estudio sobre 10 pacientes con carcinoma inoperable de células no pequeñas de pulmón con localización central. El propósito del estudio era incrementar la dosis en el PTV, lográndose el objetivo al poder incrementar las dosis habitualmente administradas y con menor dosis en los tejidos críticos del mediastino.<sup>117</sup>

En mayo de 2001, Van Sornsen, publicó un estudio teórico de simulación virtual y dos técnicas distintas de IMRT en cáncer de pulmón, demostrando con ambas técnicas una importante reducción de la dosis en las zonas mediastinales y pulmonares a preservar, lo que permitiría la escalada o incremento de dosis o la asociación de radioquimioterapia sin temer a las previsibles neumonitis de las técnicas actuales.

Murshed y cols., en el 2004 analizan la administración de la IMRT en 41 pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado y observan que hay una reducción absoluta en el porcentaje del volumen pulmonar irradiado con dosis por encima de 10 y 20 Gy y el cual es de 7 y 10%, respectivamente.<sup>118</sup>

Con nivel de evidencia III, los estudios teóricos y los pocos clínicos, indican que la IMRT aplicada al pulmón permite una escalada de dosis en el PTV, sin incremento

de riesgo de toxicidad en las zonas mediastínicas y pulmonares.

#### f) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en tumores del sistema nervioso central (SNC)

La radioterapia de los tumores del SNC se enfrenta a la dificultad de definir el volumen metabólicamente activo de la lesión, que puede tener forma irregular y hasta tortuosa, rodeado de zonas críticas que limitan la dosis administrable: cristalino, retina, nervio óptico, quiasma, tronco cerebral e hipófisis. Pero tiene la ventaja de que el cráneo es fácilmente fijable y adaptable a técnicas de estereotaxia.

A nivel teórico se ha determinado que, para lesiones regulares menores de 4 cm, la IMRT es comparable a la radioterapia estereotáxica, pero para lesiones irregulares de este mismo volumen la IMRT demuestra ser superior.<sup>119</sup>

Khoo en 1999, comparó las planificaciones teóricas de cinco pacientes con cáncer cerebral, realizadas con IMRT y con radioterapia estereotáxica conformada. Las planificaciones de IMRT eran ligeramente mejores en cuanto a cobertura tumoral con índices de homogeneidad y de conformidad mejores, aunque con una mayor dosis sobre nervios ópticos y tronco cerebral, aun por debajo del umbral de tolerancia.<sup>120</sup>

Un ámbito de especial interés para el desarrollo de esta técnica lo representan los tumores infantiles del SNC (que representan la segunda localización más frecuente de neoplasias infantiles, después de las leucemias), los adenomas hipofisarios, los tumores de la base de cráneo, los tumores de estirpe glial de bajo grado inoperables o los tumores recurrentes. En todos estos casos el pronóstico de curación es cada vez más alto, tanto si se utiliza la radioterapia como tratamiento posoperatorio o como tratamiento radical, ya sea por ser un tumor radiocurable o por alguna contraindicación para cirugía, o bien, sea como tratamiento de rescate de una recidiva. La preservación de los tejidos sanos peritumorales es en estos pacientes de tal importancia, que de la toxicidad tardía depende la decisión terapéutica.

Selek U. y Chang E.L., en 2005 realizan una revisión de la indicación de la IMRT en los tumores de base de cráneo y de la fosa posterior, señalando las especificaciones para la determinación de los volúmenes blancos (GTV, CTV1, CTV2) para tumores como: Meningioma, neuroestesioblastoma, cordoma, glomus yugularis y meduloblastoma.<sup>121</sup>

Con un nivel de evidencia III, los estudios a la fecha indican que la IMRT aplicada a los tumores del SNC es comparable a la radioterapia estereotáxica y sugiere ser superior en lesiones irregulares menores de 4 cm.

#### g) Evidencia clínica de la eficacia de la IMRT en otros sitios

Diversos estudios han sido publicados aunque en menor número, respecto al uso de la IMRT en otras neoplasias y entre éstos están: cáncer de tiroides,<sup>122,123</sup> cáncer de esófago,<sup>124</sup> cáncer de páncreas,<sup>125,126</sup> cáncer de vejiga<sup>127,128</sup> y en todos ellos la IMRT proporciona una mejor planificación con dosis más alta en el PTV y una menor dosis en los distintos órganos críticos que los tratamientos convencionales.

#### ▷ DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los centros que ya tienen establecido el uso de la RTC-3D, la transición a la técnica de IMRT mediante SMLC, representa una evolución muy natural hacia una forma más sofisticada de la radioterapia conformada y puede implementarse usando ya sea el *forward-planned* o el *inverse-planned* o con la combinación de ambos. En cambio, el *inverse-planned* se usa en cualquiera de las técnicas de SMLC, DMLC y tomoterapia.

Cada una de las técnicas de IMRT presenta ventajas y desventajas: la SMLC con *forward-planned* representa la menos costosa y menos complicada técnica. Mientras que la DMLC como la tomoterapia, se describen a menudo como técnicas capaces de generar distribuciones de dosis más conformadas que con la SMLC. Estos tipos de IMRT representan un gran valor cuando se minimizan la variación en la colocación diaria y el movimiento de los órganos y cuando se desea una dosis muy elevada a la estructura crítica inmediatamente adyacente.

La utilidad de la IMRT necesita probarse en grandes estudios para demostrar que su uso permitirá administrar dosis de radiación más elevadas con igual o menor morbilidad que las técnicas estándar.

La IMRT representa uno de los avances técnicos más importantes en radioterapia desde la llegada del acelerador lineal y en la práctica es un cambio radical.

La IMRT, es pues una técnica sofisticada que ha demostrado en el aspecto clínico y en la teoría de una manera brillante, su utilidad para escalar la dosis en el volumen tumoral y reducirla en los órganos críticos o adaptarla con gran precisión, utilizando los planificadores tridimensionales y distintos algoritmos de cálculo de probada solvencia. La trascendencia clínica de ello en términos de supervivencia, aunque es previsible, está todavía por demostrarse mediante evidencias. Lo que sí se ha demostrado es la reducción de la toxicidad tanto en el periodo agudo como en el tardío, especialmente en las localizaciones de cabeza y cuello, y en la próstata.

La IMRT permite hoy por hoy la escalada de dosis en tumores que precisan incrementar la que hasta hoy podía administrarse, sin aumentarla en los tejidos críticos peritumorales. Existen argumentos para defender la hipótesis de trabajo que tendrá trascendencia tanto en el control de la enfermedad como en la reducción de la toxicidad y su aplicación estaría plenamente justificada en tumores de próstata, tumores de cabeza y cuello, tumores del SNC, especialmente infantiles, como método de sobredosis tras un tratamiento convencional.

#### ▷ PUNTOS CLAVE DE LA REVISIÓN Y CONCLUSIÓN

- 1) Las técnicas físicas implicadas en la IMRT están en desarrollo constante y todavía no existe un conjunto de procedimientos consensuado y universal. No obstante, la IMRT tiene mucho más potencial para generar distribuciones de dosis conformadas aun en las geometrías más complejas de volúmenes blancos y OAR que la terapia de haces uniforme.
- 2) La IMRT en:
  - a) El cáncer de cabeza y cuello ha demostrado su eficacia en la reducción de dosis de las glándulas parótidas (nivel de evidencia II). No hay evidencia sobre su eficacia en el control local de la enfermedad.
  - b) El cáncer de próstata ha demostrado que permite una escalada de dosis sin incrementar el riesgo de toxicidad a corto término (nivel de evidencia II). No hay evidencia sobre su efecto en la toxicidad a largo término, la aparición de recidivas o la mortalidad y se necesita más años de seguimiento en los estudios abiertos a la fecha para conocer su verdadero impacto.
  - c) En el cáncer de mama ha demostrado que permite incrementar la homogeneidad de dosis y la preservación de los órganos vecinos (nivel de evidencia II). Sin embargo, no hay evidencia de que la IMRT tenga eficacia superior en la supervivencia respecto a los tratamientos convencionales.
  - d) En el cáncer ginecológico ha demostrado una reducción de la toxicidad gastrointestinal (nivel de evidencia II). No hay evidencia en los estudios clínicos de que la IMRT tenga eficacia superior a la lograda por los tratamientos convencionales.
  - e) En el cáncer de pulmón ha demostrado que permite una escalada de dosis sin incrementar la toxicidad. La rápida diseminación de estas neoplasias cuestiona el efecto de la IMRT sobre el control local y la mortalidad.
  - f) En el cáncer de tiroides puede reducir la toxicidad sobre la médula espinal, glándulas parótidas y en el cuello posterior.

- g) En otro grupo de neoplasias los pocos estudios que hay demuestran una reducción de la toxicidad gastrointestinal y de la dosis en órganos críticos circunvecinos.

#### Bibliografía

1. Sterling TD, Perry H, Katz L. Automation of radiation treatment planning V. Calculation and visualization of the total treatment volume. *Br J Radiol* 1965;38:906-913.
2. Sterling TD, Knowlton KC, Weinkan JJ *et al*. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology* 1973;107:689-691.
3. Van de Geijn J. The computation of two and three dimensional dose distribution in cobalt-60 teletherapy. *Br J Radiol* 1965;38:369-377.
4. Van de Geijn J. A computer program for three-dimensional planning in external-beam radiation therapy, EXTDOSE. *Compute Prog Biomed* 1970;1:45-47.
5. Cunningham JR. Scatter-air ratios. *Phys Med Biol* 1972; 17:42-51.
6. Beaudoin L. Analytical approach to the solution of dosimetry in heterogeneous media (Ph.D. Tesis) Toronto, Ontario: University of Toronto 1968.
7. Reinstein LE, McShan D, Webber BM *et al*. A computer-assisted three dimensional treatment planning system. *Radiology* 1978;127:259-264.
8. McShan DL, Silverman A, Lanza D *et al*. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive color graphics. *Br J Radiol* 1979;52:478-481.
9. Goitein M, Abrams M. Multi-dimensional treatment planning: I. Delineation of anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:777-787.
10. Goitein M, Abrams M, Rowell D *et al*. Multi-dimensional treatment planning: II. Beam's eye view, back projection, and projection through CT sections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:789-797.
11. Fraass BA, McShan DL. 3-D treatment planning. I. Overview of a clinical system. Proceedings of the 9th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy. Scheveningen, The Netherlands 1987.
12. Purdy JA, Wong JW, Harms WB *et al*. Three dimensional radiation treatment planning system. Proceedings of the 9th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy. Scheveningen, The Netherlands 1987.
13. Sherouse GW, Mosher CE, Novins K *et al*. Virtual simulation: Concept and implementation. Proceedings of the 9th international Conference on the use of Computers in Radiation Therapy. Scheveningen, The Netherlands 1987.
14. Mohan R, Barest G, Brewster JJ *et al*. A comprehensive three-dimensional radiation treatment planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:481-495.
15. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. *Radiat Res* 1985;104:S13-S19.
16. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy. III. A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103-109.
17. Smith AR, Purdy JA, eds. Three-dimensional photon treatment planning. Report of the Collaborative Working Group on the Evaluation of Treatment Planning for External Photon Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;21:3-268.
18. Smith AR, Ling CC, eds. Implementation of three dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:779-976.
19. Takahashi S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Act Radiol Suppl* 1965;242:1-42.
20. Proimos BS. Synchronous field shaping in rotational megavoltage therapy. *Radiology* 1960;74:753-757.
21. Wright KA, Proimos BS, Trump JG *et al*. Field shaping and selective protection in megavoltage therapy. *Radiology* 1959;72:101.
22. Trump JG, Wright KA, Smedal ML *et al*. Synchronous field shaping and protection in 2 million-volt rotational therapy. *Radiology* 1961;76:275.
23. Green A. Tracking cobalt project. *Nature* 1965;207:1311.
24. Jennings WA, Green A. The tracking cobal-60 method. Or programmed 3D irradiation. In: Abstracts of the Second Congress of the European Association of Radiology, 1971. Amsterdam: Except Medical 1971:154.
25. Green A, Jennings WA, Christie HM. Radiotherapy by tracking the spread of disease. In: Blickman JR, editor. Transactions of the Ninth International Congress of Radiology. Munchen: Verlag 1960:766-772.
26. Brahme A. Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment: A review. *Act Oncol* 1987;26:403-412.

27. Brahme A. Optimization of conformation and general moving beam radiation therapy techniques. In: Bruinvis IAD, Van der Giessen PH, van Klessens HJ *et al.* The use of computers in radiation therapy. North Holland. The Netherlands: Elsevier 1987:227-230.
28. Brahme A, Agren A. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Oncol* 1987;26:377-385.
29. Cormack AM. A problem in rotation therapy with x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:623-630.
30. Cormack AM, Cormack RA. A problem in rotation with x-rays. Dose distributions with an axis of symmetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1921-1925.
31. Kallman P, Lind B, Eklof A *et al.* Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 1988;33:1291-1300.
32. Lind B, Kallman P. Experimental verification of a new inversion algorithm for radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 1990;17:359-368.
33. Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R *et al.* Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys Med Biol* 1990;35:1424-1434.
34. Purdy JA *et al.* Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group (IMRT CWG). Intensity Modulated Radiotherapy: Current Status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):880-914.
35. Weeb S. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a clinical reality for cancer treatment, "any fool can understand this" *Br J Radiol*, Special Issue 2005:64-72.
36. Weeb S. Conformal intensity—modulated radiotherapy (IMRT) delivery by robotic linac— Conformality versus efficiency of dose delivery. *Phys Med Biol* 2000;45:1715-1730.
37. Xing L, Chey Y, Luxton G *et al.* Monitor unit calculation for intensity modulated photon field by a simple scatter-summation algorithm. *Phys Med Biol* 2000;45:N1-N7.
38. Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy (letter, comment) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):845-846.
39. Spirou SV, Chui CS. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys* 1994;21:1031-1041.
40. Verhey LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. (Review). *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):78-98.
41. Webb S. IMRT Delivery Techniques: general concepts. Course Compendium of the 1st IMRT Winter School. Heidelberg 1999:39-52.
42. Webb S. Conformal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) delivered by robotic linac—testing IMRT to the limit? Webb S. *Physics in Medicine and Biology* 1999;44(7):1639-54.
43. Webb S. Delivery of IMRT with a MLC. Webb S. *Phys Medica* 1999;15:161.
44. Boyer A. DMLC IMRT is sufficient for all clinical purposes. Boyer A, Xing L, Luxton G and Ma CM. Proc. 13th Int. conf. on the Use of Computers in Radiation Therapy (Heidelberg 2000) ed. W Schlegel and T Bortfeld (Heidelberg Springer), pp. 7-9.
45. Ling CC, Burman C, Chui CS *et al.* Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):721-730.
46. Fraass BA, Kessler ML, McShan DL *et al.* Optimization and clinical use of multisegment intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy. (Review). *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):60-77.
47. De Neve W, De Wagter C, De Jaeger K *et al.* Planning and delivering high doses to targets surrounding the spinal cord at the lower neck and upper mediastinal levels: static beam-segmentation technique executed with a multileaf collimator. *Radiother Oncol* 1996;40(3):271-279.
48. Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R *et al.* Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys Med Biol* 1990;35:1423-1434.
49. Siochi RA. Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):671-680.
50. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S *et al.* Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Medical Phys* 1993;20(6):1709-1719.
51. Carol MP. Integrated 3D conformal multivane intensity modulation delivery system for radiotherapy. In: Proceedings of the 11th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Madison, WI 1994.
52. Carol MP. Integrated 3D conformal planning multivane intensity modulation delivery system for radiotherapy. In: Purdy JA, Emami B, editors. 3D radiation treatment planning and conformal therapy. Madison, WI: Medical Physics Publishing 1995:435-445.
53. Carol MP, Grant WH, Pavord D *et al.* Initial clinical experience with the Peacock intensity modulation of a 3-D conformal radiation therapy system. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 1996;66(1):30-34.
54. Sultanem K, Shu HK, Xia P *et al.* Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):711-722.
55. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol* 1988;12:129.
56. Bortfeld TR, Schiegel W. Optimization of beam orientation in radiotherapy: some theoretical considerations. *Phys Med Biol* 1993;38(2):291-304.
57. Bortfeld TR, Kahler DL, Waldron TJ *et al.* X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):723-730.
58. Mohan R, Mageras GS, Baldwin B. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med Phys* 1992;19:933-944.
59. Mohan R, Wang X, Jackson A *et al.* The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiother Oncol* 1994;32:232-248.
60. Webb S. Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys Med Biol* 1989;34:1349-1370.
61. Webbs S. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator. *Phys Med Biol* 1991;36:1227-1237.
62. Webbs S. Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields determined by a multileaf collimator. Inclusion of two dimensional modulation of the x-ray intensity. *Phys Med Biol* 1992;37:1689-1704.
63. Bortfeld TR. Optimized planning using physical objectives and constraints. (Review). *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):20-34.
64. Frass B, Doppke K, Hunt M *et al.* Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 1998;25:1773-1829.
65. Low DA, Mutic S, Gerber RL *et al.* Quantitative dosimetric verification of an IMRT planning and delivery system. *Radiother Oncol* 1999;49:305-318.
66. Xing L, Curran B, Hill R *et al.* Dosimetric verification of a commercial inverse treatment planning system. *Phys Med Biol* 1999;44:463-478.
67. Boyer A, Xing L, Ma CM *et al.* Theoretical considerations of monitor unit calculations for intensity modulated beam treatment planning. *Med Phys* 1999;26:187-195.
68. Geis PG, Boyer AL, Well NH *et al.* Use of a multileaf collimator as a dynamic missing tissue compensator. *Med Phys* 1996;23:1199-1205.
69. Kung JH, Chen GTY, Kuchnir FK. A monitor unit verification calculation in intensity modulated radiotherapy as a dosimetry quality assurance. *Med Phys* 2000;27:2226-2230.
70. Low DA, Mutic S. Abutment region dosimetry for sequential arc IMRT delivery. *Phys Med & Biol* 1997;42(7):1465-1470.
71. Low DA, Mutic S, Dempsey JF *et al.* Abutment dosimetry for serial tomotherapy. *Med Dosim* 2001;26:79-81.
72. Low DA, Zhu XR, Purdy JA *et al.* The influence of angular misalignment on fixed-portal intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 1997;24:1123-1139.
73. LoSasso T, Chiu CS, Ling CC. Physical and dosimetric aspect of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 1998;25:1919-1927.
74. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A *et al.* Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and the American Association of Physicists in Medicine (AAPM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1614-1634.
75. Xia P. Optimization of intensity-modulated radiation therapy treatment planning. En: Chao KS, Apisamthanas S, Ozyigit G. Editors. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:20-29.
76. Boyer AL, Geis P, Grant W *et al.* Modulated beam conformal therapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):227-236.
77. Kuppersmith RB, Greco SC, Teh BS *et al.* Intensity-modulated radiotherapy: first result with this new technology on neoplasms of the head and neck. *Ear, Nose & Throat Journal* 1999;78(4):241-246.
78. Ozyigit G. Management of acute and late effects of radiation therapy in head and neck cancers. En: Chao KSC, Ozyigit G. Editors. Intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:160-167.
79. Chao KSC. Dose prescription and target delineation for nodal volumes. En: Chao KSC, Ozyigit G. Editors. Intensity Modulated radiation therapy for head and neck cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:38-49.
80. Robbins KT, Medina JE, Wolfé GT *et al.* Standardizing neck dissection terminology: official report the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601-605.

81. Chao KSC, Wippold FJ, Ozyigit G *et al.* Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on the patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1174-1184.
82. Ozyigit G, Chao KSC. Clinical experience of head and neck cancer IMRT with serial tomotherapy. *Med Dosim* 2002;27:91-98.
83. Chao KSC, Ang KK, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Nodal Target volume for head and neck cancer. En: Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Editors. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;105-121.
84. Chao KSC, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer* 2000;90(2):90-103.
85. Maes A, Weltens C, Huyskens D *et al.* Conformal and intensity modulated radiotherapy for preservation of salivary function. *Radiother Oncol* 2002;64(Suppl. 1):S110.
86. Chao KSC, Deasy JO, Markman J *et al.* A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-916.
87. Chao KSC, Majhail N, Huang CJ *et al.* Intensity modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61(3):275-280.
88. Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN *et al.* Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:312-321.
89. Rudat V, Schraube P, Oetzel D *et al.* Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1027-1034.
90. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA *et al.* Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment positions. *Radiother Oncol* 1999;51:237-248.
91. Tinger A, Michalski JM, Cheng A *et al.* A critical evaluation of the planning target volume for 3D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:213-221.
92. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS *et al.* Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234.
93. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH *et al.* Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832.
94. Ray ME, Kuban DA. Cancer of the genitourinary tract. Part A: Prostate cancer. En: Khan FM, ed. *Treatment planning radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed, 2007.
95. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB *et al.* Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
96. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ *et al.* Prostate cancer: three dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy. En: Rosenberg DH, ed. *PPO updates: principles-practice of oncology*, vol. 14. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
97. Polack A, Zagars GF, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:513-517.
98. Michalski JM, Winter K, Purdy JA. Trade off to low grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;12:75-80.
99. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M *et al.* High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1111-1116.
100. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L *et al.* Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):241-249.
101. Burman C, Chui CS, Kutcher G *et al.* Planning, delivery, and quality assurance of intensity modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:863-873.
102. Shu HK, Lee TT, Vigneau E *et al.* Toxicity following high dose three dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001;57:102-107.
103. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP *et al.* Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:649-656.
104. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA *et al.* Short course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:988-993.
105. Guerrero MT, Nutting CM. Clinical use of intensity modulated radiotherapy: Part II. Review article. *Br J Radiol* 2004;77:177-182.
106. Smitt MC, Li SD, Shostak CA *et al.* Breast conserving radiation therapy: potential of inverse planning with intensity modulation. *Radiology* 1997;203(3):871-876.
107. Hong L, Hunt M, Chui C *et al.* Intensity modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1155-1164.
108. Zackrisson B, Arevam M, Karisson M. Optimized MLC beam arrangements for tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 2000;54(3):209-212.
109. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L *et al.* Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1336-1344.
110. Yarnold JR, Donovan EM, Reise S *et al.* Randomized trial of standard 2D radiotherapy versus 3D intensity modulated radiotherapy in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;65(S15)64.
111. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC *et al.* Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1559-1568.
112. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE *et al.* Initial clinical experience with intensity modulated whole pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:456-463.
113. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW *et al.* Intensity modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-266.
114. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J *et al.* Intensity modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1613-1621.
115. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW *et al.* PET guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes a dose escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:28-35.
116. Low DA, Grigsby PW, Dempsey JF *et al.* Applicator guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1400-1406.
117. Dericke S, Van Duyse B, De Gerssem W *et al.* Non coplanar beam intensity modulation allows large dose escalation in stage III lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;45(3):253-261.
118. Mursheed H, Liu HH, Liao Z *et al.* Dose and volume reduction for normal lung using intensity modulated radiotherapy for advanced stage non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1258-1267.
119. De Nittis S. *Boletín de la University of Pennsylvania Cancer Center*, 2001.
120. Khoo VS, Oldham M, Adams EJ *et al.* Comparison of intensity modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):415-425.
121. Seleck U, Chang EL. Skull base and posterior fossa. En: Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G, eds. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
122. Posner MD, Quivey JM, Akazawa PF *et al.* Dose optimization for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a comparison of treatment planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):475-483.
123. Ahamad A. Thyroid carcinoma. En: Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G, eds. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
124. Nutting CM, Belford JL, Cosgrove VP *et al.* Intensity modulated radiotherapy reduces lung irradiation in patients with carcinoma of the oesophagus. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;37:128-131.
125. Zurlo A, Lomasx A, Hoess A *et al.* The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:277-288.
126. Landry JC, Yang GY, Ting JY *et al.* Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): employing dose volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. *Med Dosim* 2002;27:121-129.
127. Budgell GJ, Mott JH, Logue JP *et al.* Clinical implementation of dynamic multileaf collimation for compensated bladders treatment. *Radiother Oncol* 2001;59:31-38.
128. Muren LP, Hafslund R, Gustafsson A *et al.* Partially wedged beams improve radiotherapy treatment of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2001;59:21-30.

# Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Puntualizando los logros alcanzados

## *Adjuvant chemotherapy lung cancer in non-small cell. Pointed out the achievements*

Juárez Ramiro A,<sup>1</sup> Cortés Esteban P,<sup>1</sup> Aldaco Sarvide F,<sup>1</sup> Cervantes Sánchez G,<sup>2</sup> Torrecillas Torres L,<sup>3</sup> Hernández Puga G,<sup>4</sup> Erazo Valle Solís AA.<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

El cáncer de pulmón es un problema de salud mundial. En México, ocupa la primera causa de mortalidad en ambos géneros de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Las entidades federativas que reportaron el mayor número de casos fueron el Distrito Federal, Nuevo León y Jalisco. De todos los casos diagnosticados sólo 15% se curará. Durante más de tres décadas se han investigado diversas modalidades de tratamiento buscando aumentar la supervivencia global. A partir del metaanálisis de 1995 se demostró un beneficio en las etapas tempranas que eran sometidas a resección quirúrgica y posteriormente recibían un tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platino. Se observó una reducción de 13% de riesgo de muerte y un beneficio en supervivencia global de 5%. Esto dio pauta a la realización de diversos estudios que corroboraron la utilidad del tratamiento adyuvante. Actualmente, se sabe que el tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platino incrementa la supervivencia global. Se debe considerar en todos los pacientes antes del tratamiento adyuvante la escala funcional, enfermedades preexistentes, así como la recuperación posterior a la cirugía para evitar la toxicidad secundaria a los tratamientos empleados.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón, quimioterapia adyuvante, supervivencia.

### ▷ ABSTRACT

*Lung cancer is a world health issue. In Mexico, it takes the first mortality cause in both genders according to the Mexican Histopathology Registry of Tumors. Mexico City, Nuevo Leon and Jalisco were the states with most cases reported. Only 15% of all diagnosed cases will be healed. Different treatment approaches trying to increase overall survival have been researched during the last 3 decades. A meta-analysis published in 1995 demonstrated benefit with cisplatin-based chemotherapy in the adjuvant setting of early-stage disease, consisting in a 13% death-risk reduction and a 5% absolute benefit in overall survival. Since then, many clinical trials have been conducted to establish the usefulness of the adjuvant treatment. We know now that platinum-based chemotherapy increases overall survival. Before adjuvant treatment, we must consider global status, associated diseases and recovery from surgery in order to avoid toxicity from the treatment instaurated.*

**Key words:** lung cancer, adjuvant chemotherapy, survival.

<sup>1</sup> Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica. <sup>2</sup> Jefe del Servicio de Oncología CMN 20 de Noviembre ISSSTE. <sup>3</sup> Jefe de Sección de Quimioterapia CMN 20 de Noviembre ISSSTE. <sup>4</sup> Médico Residente de 3er. año de Oncología Médica. <sup>5</sup> Coordinación del Servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

*Correspondencia:* Dr. Alejandro Juárez Ramiro. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Félix Cuevas Núm. 547. Jefatura de Oncología Médica, tercer piso, sexta sección: Correo electrónico: oncologiadrjuarez@gmail.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón a nivel mundial es considerado como la primera causa de muerte y la importancia de este padecimiento se refleja en las cifras de incidencia y mortalidad. En México, se presentaron 6,754 muertes por cáncer de pulmón de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias de 2003. Este tipo de tumores se presentó con mayor frecuencia en los varones con una razón de dos hombres por cada mujer. En todos los grupos de edad se cuenta con registros de casos, pero es a partir de los 60 y más años donde hay mayor frecuencia de este tipo de cáncer guardando una relación similar en ambos sexos. Las entidades federativas que reportaron el mayor número de casos fueron el Distrito Federal, Nuevo León y Jalisco.<sup>1</sup>

Globalmente, sólo 15% de todos los pacientes con cáncer de pulmón lograrán curarse.<sup>2</sup> Por tal motivo se ha explorado por más de tres décadas la utilidad de diferentes fármacos y combinaciones de quimioterapia, así como el uso de radioterapia en sus diferentes modalidades, buscando un beneficio en supervivencia global.

## ▷ ANTECEDENTES

Los primeros estudios realizados en pacientes con cáncer de pulmón como terapia adyuvante fueron en los años sesenta y setenta; incluían agentes alquilantes e inmunoterapia, con y sin radioterapia posterior al tratamiento quirúrgico. Desgraciadamente estos estudios carecían de una adecuada estadificación quirúrgica, dosis subóptimas de quimioterapia e insuficiente número de pacientes.<sup>3</sup>

En 1995 se publicó el primer metaanálisis que valoró la utilidad de la quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se incluyeron 52 estudios de enero de 1965 a diciembre de 1991. De los pacientes que habían sido manejados con tratamiento quirúrgico por ser una etapa temprana y posteriormente quimioterapia adyuvante incluían 14 estudios. Cinco estudios con quimioterapia a base de alquilantes y nitrosureas, ocho estudios con quimioterapia basada en cisplatino (cinco estudios con el régimen cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida [CAP] y tres estudios con cisplatino más vindesina) y uno más con UFT. En todos los ensayos la quimioterapia fue programada para iniciar a más tardar seis semanas después de la cirugía. Los estudios se dividieron en dos grupos: quimioterapia adyuvante basada en platino *vs.* esquema sin platino. En los estudios donde se utilizó quimioterapia adyuvante a base

de alquilantes se reportó un incremento del riesgo de muerte de 15% (p.005). En contraste para los esquemas adyuvantes basados en platino que mostraron una reducción de 13% del riesgo de muerte y un beneficio absoluto en supervivencia global de 5% a cinco años (p.0.08).<sup>4</sup>

## ▷ ESTUDIOS RECIENTES DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN CISPLATINO O ANÁLOGOS

Debido a que el beneficio en supervivencia global que mostró el metaanálisis de 1995 fue pequeño, se realizaron posteriormente estudios que incluían una mayor cantidad de pacientes para valorar realmente cuál era la utilidad de dar un tratamiento adyuvante a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCNP).

Los estudios realizados incluyen a pacientes con CPCNP en etapas IB, IIA, IIB y IIIA que son manejados con tratamiento quirúrgico y posterior a ello se administra quimioterapia basada en platino o análogos.

El primer estudio en corroborar estos resultados fue el ALPI (*Adjuvant Lung Project Italy*), estudio Italiano que incluyó a 1,209 pacientes de enero de 1994 a enero de 1999 con CPCNP en etapas I a IIIA, que fueron manejados solamente con resección quirúrgica (603 pacientes) y otro grupo con resección quirúrgica más quimioterapia adyuvante a base de mitomicina C, vindesina y cisplatino (606p).<sup>5</sup> Algunos pacientes se les administró radioterapia, pero esto fue a consideración de la institución participante y ésta fue completada en 65% de los pacientes que recibieron quimioterapia y en 82% para el grupo control. Sólo 69% recibió el tratamiento planeado de tres ciclos de quimioterapia. La toxicidad más importante fue neutropenia G3 en 16% y G4 en 18% para el grupo que recibió quimioterapia. Después de un seguimiento de 64.5 meses no se observó ningún beneficio en supervivencia global (SG). (*hazard ratio* = 0.96, 95% intervalo de confianza = 0.81 a 1.13; P = .589) ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (*hazard ratio* = 0.89, 95% intervalo de confianza = 0.76 a 1.03; P = .128).

El BLT (Big Lung Trial) estudio realizado en Reino Unido en el que se incluyeron 389 pacientes de noviembre de 1995 a noviembre de 2001 con CPCNP etapas I a IIB, que fueran sometidos a resección quirúrgica más observación (189p) y el otro grupo con 192 pacientes a resección quirúrgica más quimioterapia por tres ciclos basada en cisplatino.<sup>6</sup> Las modalidades de quimioterapia eran las siguientes: cisplatino más vindesina, cisplatino más ifosfamida y mitomicina, y cisplatino más vinorelbina. Sólo 64% de los pacientes

completaron los tres ciclos de quimioterapia planeados. El 30% de los pacientes que recibió quimioterapia presentó toxicidad G3/4 siendo lo más frecuente: toxicidad hematológica, náuseas y vómito así como neutropenia febril. Se registraron seis muertes relacionadas al tratamiento. Con un seguimiento medio de 2.9 años, no se observó diferencias en SG con un *hazard ratio* de 1.02 (95% IC 0.77-1.35) p.90

El estudio IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) es el estudio que ha inscrito el mayor número de pacientes para evaluar la eficacia de la quimioterapia adyuvante en CPCNP. Se incluyeron 1,867 pacientes de 3,300 planeados en el diseño inicial, de febrero de 1995 a diciembre de 2001.<sup>7</sup> Participaron 148 centros de 33 países. Los pacientes con CPCNP etapa I, 36.5%, etapas II, 24.2% y 39.3% etapas III. Una vez sometidos a resección quirúrgica 935 pacientes se asignaron al grupo control y 932 pacientes a recibir quimioterapia. De los esquemas de quimioterapia empleados fueron: cisplatino con etopósido 56.5%, cisplatino con vinorelbina 26.8%, cisplatino con vinblastina 11.0% y cisplatino con vindesina 5.8%. El uso de radioterapia estaba permitido de acuerdo con las normas y lineamientos de cada centro. Los pacientes que recibieron cisplatino 73.8% por lo menos recibió 240 mg/m<sup>2</sup>. Se presentaron siete muertes (0.8%) relacionadas a los efectos tóxicos del tratamiento. En 22.6% de los pacientes se presentó al menos un episodio de toxicidad G4, 17.5% neutropenia, 3.3% vómito y 2.6 trombocitopenia. Con un seguimiento de 56 meses, la SLE fue mayor para el brazo con quimioterapia *vs.* observación con 39.4% *vs.* 34.3% a cinco años (518 eventos *vs.* 577); *hazard ratio* = 0.83, 95% intervalo de confianza 0.74 a 0.94; P < 0.003. En lo que respecta a la SG fue mayor en el grupo de quimioterapia (44.5% *vs.* 40.4% a cinco años [469 muertes *vs.* 504]; *hazard ratio* = 0.86, 95% intervalo de confianza 0.76 a 0.98; P < 0.03).

En el JBR10, ensayo clínico realizado por el Instituto Nacional del Cáncer en Canadá, presentó los resultados de pacientes con diagnóstico de CPCNP etapas IB, IIA y IIB (45% etapas I y 55% etapas II) reclutados de julio de 1994 a abril de 2001, que tras la resección quirúrgica fueron aleatorizados a observación (240 pacientes) *vs.* cuatro ciclos de quimioterapia a base de cisplatino más vinorelbina (242 pacientes).<sup>8</sup> La toxicidad que presentaron los pacientes fue hematológica en 88% de cualquier grado, neutropenia febril sólo en 7% y dos muertes relacionadas al tratamiento. La toxicidad no hematológica más frecuente fueron: fatiga 81%, náusea 80%, anorexia 55%, vómito 48%, neuropatía 48% y constipación 47%. Este estudio demostró un beneficio en SG en el grupo de quimioterapia *vs.* observación (94

*vs.* 73 meses p.04) y un incremento del 15% de supervivencia a cinco años.

En el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica fueron presentados los resultados del estudio CALGB 9633 (Cáncer and Leukemia Group B), 344 pacientes incluidos de septiembre de 1996 a noviembre de 2003, con CPCNP etapa IB (T2NOMO) fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de carboplatino más paclitaxel *vs.* observación, tras haber realizado la resección quirúrgica.<sup>9</sup> La quimioterapia fue administrada de cuatro a ocho semanas posterior al tratamiento quirúrgico y no se planeó administrar radioterapia en ninguna de sus modalidades como tratamiento adyuvante. El tratamiento de quimioterapia fue bien tolerado y no se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. Dentro de las toxicidades G3/4 se reportó neutropenia en 36% de los pacientes. Con una media de seguimiento de 34 meses se presentaron 36 muertes en 173 pacientes que recibieron quimioterapia y 52 muertes de 171 pacientes del grupo control. La supervivencia global a cuatro años fue de 71% (IC de 95%, 62% al 81%) y de 59% (IC 95%, 50% al 69%) en el grupo de quimioterapia y en el de observación respectivamente. El beneficio en SG fue de 12% a cuatro años (p.028).

De los estudios más recientes se presentó en ASCO de 2005 el proyecto ANITA (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*) publicado en 2006.<sup>10</sup> Se incluyeron 840 pacientes con CPCNP de diciembre de 1994 a diciembre de 2000 etapas IB a IIIA, posterior a resección quirúrgica completa fueron aleatorizados 433 pacientes al grupo de observación y 407 a recibir quimioterapia adyuvante a base de cisplatino más vinorelbina. La radioterapia posoperatoria no fue un tratamiento obligatorio y se dejaba de acuerdo con las políticas del centro y criterio del investigador. Participaron 101 centros de 14 países. Las etapas IB correspondían al 36%, 24% etapas II y 39% etapas III en ambos grupos. La toxicidad más frecuente fue neutropenia en 92% y neutropenia febril en 9% para el grupo que recibió quimioterapia. Se presentaron siete muertes (2%) relacionadas al tratamiento. De acuerdo con la intensidad de dosis para el cisplatino fue de 89% mientras que para vinorelbina fue de 59%. Con un seguimiento medio de 76 meses, la Supervivencia Global Media para el grupo de quimioterapia fue de 65.7 meses *vs.* 43.7 meses para el grupo control. A cinco años el beneficio de recibir quimioterapia comparada con el grupo control es de 8.6% y a siete años se mantiene con 8.7%.

En la **tabla 1** se aprecian las características y el beneficio en SG a cinco años de los estudios mencionados.

**Tabla 1.**

Estudios recientes en adyuvancia

Estudio	Número de pacientes	Etapas incluidas	Radioterapia	Beneficio en SG* a 5 años
ALPI	1,209	I, II y IIIA	Sí	3%
BLT	381	I, II y IIIA	NO	0% a 1 año
IALT	1,867	I, II y IIIA	Sí	4.1%
JBR10	482	I, IIA y IIB	NO	15%
CALGB9633	344	IB	NO	12% a 4 años
ANITA	840	IB, II y IIIA	Sí	8.6%

\*Supervivencia Global.

### ▷ QUIMIOTERAPIA BASADA EN UFT

La UFT una fluoropirimidina oral compuesta a base de tegafur más uracil. El tegafur es una prodroga que gradualmente es convertida a fluorouracil por el citocromo p450 a nivel hepático y el uracil aumenta los niveles séricos de fluorouracilo por inhibición competitiva con la dehidropirimidin deshidrogenasa, que es la enzima responsable del catabolismo del fluorouracilo.<sup>11</sup> El estudio fase III más importante incluyó 999 pacientes en etapas T1N0M0 y T2N0M0 con tratamiento quirúrgico previo. 498 pacientes recibieron UFT por dos años y el otro grupo placebo. La media de seguimiento fue de 73 meses, la supervivencia global a cinco años fue de 88% para el grupo de UFT y 85% para el grupo control. (p.047). En el análisis por subgrupos el mayor beneficio fue para los tumores T2 ya que en los T1 no fue estadísticamente significativo.<sup>12</sup>

En el metaanálisis publicado en 2005, los pacientes que recibieron UFT *vs.* placebo posterior a un tratamiento quirúrgico en etapas I, el beneficio en supervivencia global a cinco años fue de 81.5 y 76.5% (p.011), respectivamente y a los siete años del 77.2 y 69.5% (p.001).<sup>13</sup>

Sin embargo, estos resultados se han reportado en Japón y no se cuenta con estudios realizados fuera de Asia.

### ▷ NUEVOS FÁRMACOS EN ESTUDIO

Los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos de acción por los cuales la célula tumoral prolifera e inhibe la apoptosis son cada vez más conocidos. Esto ha permitido emplear nuevos fármacos que tiene como blanco inhibir la angiogénesis y la proliferación celular.

El bevacizumab un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose al factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) impide la interacción con su receptor, dando

como resultado alteraciones en la formación de nuevos vasos que aportan oxígeno y nutrientes al tumor.<sup>14,15,16</sup> Su reciente introducción se reflejó en los resultados obtenidos del estudio ECOG 4599. Estudio fase III que utilizó como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón metastásico quimioterapia con carboplatino más paclitaxel con y sin bevacizumab. La supervivencia global que se reportó en este estudio fue de 10.2 *vs.* 12.5 meses, además de mejoría en supervivencia libre de progresión con significancia estadística.<sup>17</sup> Actualmente, se realiza el estudio ECOG 1505, en donde se incluyen pacientes con CPCNP en etapas IB, II y IIIA siendo aleatorizados a tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino con o sin bevacizumab después de haber sido sometidos a resección quirúrgica.<sup>18</sup> Una vez concluidos cuatro ciclos de quimioterapia, los pacientes asignados al brazo de bevacizumab continuarán en monoterapia por un año.

El erlotinib un inhibidor de tirosinacinas demostró en segunda línea del tratamiento del CPCNP metastásico, mejorar la SG comparado con placebo. La SG fue de 6.7 *vs.* 4.7 meses a favor de erlotinib p.001<sup>19</sup> Otros inhibidores de tirosinacinas como sorafenib en un estudio fase II en CPCNP metastásico demostró actividad antitumoral.<sup>20</sup> Sin embargo, para ambos inhibidores está pendiente valorar su utilidad como tratamiento adyuvante.

### ▷ DISCUSIÓN

En todos los metaanálisis que se han publicado hasta este momento, existe un beneficio en supervivencia global que oscila de 3 al 15% en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante basada en cisplatino posterior a una resección quirúrgica.<sup>4,13,21,22</sup>

En cuanto a saber cuál es la mejor combinación de quimioterapia, hasta el momento la recomendación es un

**Tabla 2.**  
 Esquemas de quimioterapia empleados

Estudio	Esquema de quimioterapia vs. observación
ALPI	Mitomicina a 8 mg/m <sup>2</sup> día 1, Vindesina a 3 mg/m <sup>2</sup> (día 1 y 8) y Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas por 3 ciclos.
BLT	Mitomicina a 6 mg/m <sup>2</sup> , Ifosfamida 3 g/m <sup>2</sup> y Cisplatino a 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas por 3 ciclos.  Vinblastina a 6 mg/m <sup>2</sup> , Mitomicina a 6 mg/m <sup>2</sup> y Cisplatino a 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas por 3 ciclos.  Cisplatino a 80 mg/m <sup>2</sup> día 1, Vindesina 3 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 cada 3 semanas por 3 ciclos.  Cisplatino a 80 mg/m <sup>2</sup> día 1, Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 cada 3 semanas por 3 ciclos.
IALT	Cisplatino de 80 a 100 mg/m <sup>2</sup> día 1, más Etopósido a 100 mg/m <sup>2</sup> día 1-3 cada 4 semanas por 4 ciclos.  Cisplatino de 80 a 100 mg/m <sup>2</sup> día 1, más Vindesina a 3 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 4 semanas por 4 ciclos.  Cisplatino de 80 a 100 mg/m <sup>2</sup> día 1, más Vinblastina a 4 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 4 semanas por 4 ciclos.  Cisplatino de 80 a 100 mg/m <sup>2</sup> día 1, más Vinorelbina a 30 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8 y 15 cada 4 semanas por 4 ciclos.
JBR10	Cisplatino a 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 cada 4 semanas más Vinorelbina a 25 mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas, ambos por 4 ciclos.
CALGB9633	Paclitaxel a 200 mg/m <sup>2</sup> en infusión de 3 horas, seguido de Carboplatino con AUC de 6 cada 3 semanas, ambos por 4 ciclos.
ANITA	Vinorelbina a 30 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas con Cisplatino a 100 mg/m <sup>2</sup> cada 4 semanas por 4 ciclos.

esquema basado en cisplatino o carboplatino por cuatro ciclos. En el estudio ALPI, se utilizó un triplete como tratamiento adyuvante (mitomicina, vindesina con cisplatino) sin impactar en la SG de los pacientes. En el estudio BLT de las cuatro modalidades de tratamiento, dos eran con tripletes a base de cisplatino, ifosfamida con mitomicina y mitomicina, vinblastina y cisplatino. Es conocido en el CPCNP metastásico, los tripletes comparados con las dobles aumentan las respuestas y la supervivencia

**Tabla 3.**  
 Toxicidad hematológica

Estudio	% de neutropenia G3-4
ALPI	Neutropenia G3 en 16% y G4 en 18% para el grupo que recibió quimioterapia.
BLT	Neutropenia G3-4 40% para el grupo que recibió quimioterapia.
IALT	Neutropenia G4 17.6% para el grupo que recibió quimioterapia.
JBR10	Neutropenia G3-4 73% y neutropenia febril del 7% para el grupo que recibió quimioterapia.
CALGB9633	Neutropenia G3-4 en 36% para el grupo que recibió quimioterapia.
ANITA	Neutropenia G3-4 85% y neutropenia febril 9% para el grupo que recibió quimioterapia.

libre de progresión, pero no modifican la SG y la toxicidad se incrementa de manera significativa. Esto explicaría el bajo cumplimiento del programa de quimioterapia y a la reducción de SG debido a los efectos adversos. En la **tabla 2** se señalan los diferentes esquemas de quimioterapia empleados.

Analizando a los pacientes por subgrupos, en el estudio ANITA y BR10 no se demostró un beneficio estadísticamente significativo para las etapas IB, una variante que pudo haber alterado estos resultados fue el número pequeño de pacientes que incluían en esta etapa. Contradictoriamente en el estudio CALGB 9633 se obtuvo un beneficio en SG en estas etapas. Los pacientes en etapas IA representan una población menor en los estudios de quimioterapia adyuvante, por lo que no se puede concluir si existe o no beneficio con tratamiento adyuvante. La evidencia muestra un beneficio en SG para las etapas IB, II y IIIA.

En los estudios IALT, BLT, JBR10 y ANITA se reportaron muertes relacionadas al tratamiento, sin embargo, la proporción es mínima y fluctúa entre 0.8 y 2%. A diferencia del estudio CALGB 9633 en donde no se registraron muertes relacionadas al tratamiento. La razón principal de esta diferencia se basa en que sólo incluía este estudio etapas IB, así como la escala funcional de los pacientes. En la **tabla 3** se aprecia la diferencia entre neutropenia y neutropenia febril en los diversos estudios.

La radioterapia posoperatoria ha sido otra modalidad que se ha empleado, sin embargo, en el metaanálisis

publicado en 1998 se observó un incremento de 21% de riesgo de muerte a los pacientes que recibieron dicho tratamiento.<sup>23</sup> Las etapas I y II no mostraron ningún beneficio a favor de la radioterapia. Los estudios ALPI, IAL y ANITA incluyeron radioterapia como un tratamiento opcional y se dejó a criterio del Centro Investigador. Actualmente, el uso de la radioterapia ha demostrado mayor beneficio en las etapas IIIA y IIIB sin derrame como tratamiento concomitante con quimioterapia aumentando la SG.<sup>24</sup>

## ► CONCLUSIONES

Con todos los ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento adyuvante del CPCNP con los que se cuentan hasta el momento, han mostrado un nuevo estándar de tratamiento en los pacientes que son sometidos a una resección quirúrgica completa. El mayor beneficio que se demostró en los estudios fue con quimioterapia basada en cisplatino. Sin embargo, siempre es necesario tomar en cuenta la escala funcional del paciente, enfermedades pre-existentes, así como la recuperación de los pacientes posterior a la cirugía. Los estudios con UFT han mostrado beneficio en supervivencia, no obstante, está pendiente que se corroboren los resultados en nuestra población. Es inminente poder valorar la utilidad de antiangiogénicos e inhibidores multitirosinacinas en el ámbito del tratamiento adyuvante.

## Bibliografía

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2003.
2. Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellman and Steven A. Rosenberg. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Seventh Edition by Lippincott Williams & Wilkins.
3. Antoinette J. Wozniak, MD, and Joan H. Schiller. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: improving cure rates with chemotherapy and other innovative therapies. Educational Book ASCO 2006:410-414.
4. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
5. Giorgio V, Roldano F, Valter T *et al.* Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or III a non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
6. D. Waller, Peake, RJ Stephens, NH Gower *et al.* Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the big lung trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004;26:173-182.
7. Arrigada R, Bergman B, Dunant A *et al.* Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
8. Timothy W, Robert L, David J *et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
9. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA *et al.* Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22:621s (suppl; abstr 7019).
10. Jean-Yves D, Rafael R, Mario De L *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
11. Ikenaka K, Shirasaka T, Kitano S, Fuji S. Effect of uracil on metabolism of 5-fluorouracil in vitro. *Gann* 1979;70:353-9.
12. Harubumi K, Yukito I, Morio O *et al.* Randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713-21.
13. Hamada C, Tanaka F, Ohta M *et al.* Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
14. Lee CG, Heijn M, di Tomaso *et al.* Anti vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 2000;60:5565-5570.
15. Jain RK, Normalization of tumor vasculature an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2004;307:58-62.
16. Tong RT, Boucher Y, Kozin SV *et al.* Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockades induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 2004;64:3731-3736.
17. Sandler A, Gray R, Perry M *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
18. Suresh Ramalingam & Chandra P Belani. Role of bevacizumab for the treatment of non-small- cell lung cancer. *Future Oncol* 2007;3(2):131-139.
19. Shepherd FA, Rodriguez P, Ciuleanu T *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
20. Gatzemeier U *et al.* Phase II trial of single agent sorefenib in patients with advanced non-small- lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:364s.
21. Katsuyuki H, Keitaro M, Hiroshi U *et al.* Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004;22:3860-3867.
22. Katherine MW Pisters and Thierry Le Chevalier. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3270-3278.
23. PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-263.
24. Stinchcombe T, Fried D, Morris D *et al.* Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006;11:809-823.

## Revisión del mecanismo estrogénico en cáncer de mama, la terapia blanco utilizada más antigua de la oncología

### *Review of estrogenic mechanism in breast cancer the most antique target therapy used of the oncology*

Negrete Esperón KA,<sup>1</sup> Rosas Huerta XO,<sup>1</sup> González Blanco MJ,<sup>1</sup> Téllez Bernal E,<sup>2</sup> Arango García JA,<sup>3</sup> Pastrana Mendoza ME,<sup>4</sup> Cervantes Álvarez G.<sup>1,4</sup>

#### ▷ RESUMEN

El estrógeno a pesar de ser una hormona liposoluble, tiene receptores ubicados tanto en la membrana celular como en el núcleo. Dependiendo de la ubicación del receptor será el tipo de respuesta que se despierte en la célula. Por tanto, los efectos de los estrógenos son genómicos cuando la unión del ligando se da con el receptor nuclear y no genómicos cuando la hormona se une al receptor de membrana celular. Para la síntesis estrogénica se requiere de precursores androgénicos.

Por otra parte, la producción local de estrógenos tiene una influencia casi total en el cáncer de mama en comparación con los estrógenos circulantes. El estudio de la síntesis local de hormonas esteroideas es una rama de la endocrinología llamada intracrinología. La síntesis local se favorece por enzimas expresadas en un tejido periférico como: aromatasa, 17 B-HSD tipo 1,\* sulfatasa esteroidea, como herramientas para combatir el cáncer se cuentan con medicamentos muy específicos dirigidos a atacar blancos bien definidos. Los dirigidos a los receptores estrogénicos: moduladores

\*17 betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

#### ▷ ABSTRACT

*Although the estrogen is a liposoluble hormone its receptors are located either the nucleus or cell membrane. Depending on the location of the receptor it would be the kind of response elicit in the cell. Somehow, the estrogen effects can be genomic when the ligand binds to the nuclear receptor and non genomic when the hormone binds to the cell membrane receptor. For estrogen synthesis is required androgens as precursors.*

*In one hand, the local production of estrogens has almost a total influence in breast cancer compared with the systemic production of estrogens. The study of the local synthesis of steroid hormones is a branch of the endocrinology called intracrinology. The local synthesis takes advantage of enzymes expressed by peripheral tissues as: aromatase, 17 B-HSD type 1,\* steroid sulfatase, etc. On the other hand, the weapons against breast cancer are too specific drugs which have specific targets. Some target the estrogen receptor: selective modulators of estrogen receptor while others are enzyme inhibitors such as: aromatase inhibitors.*

**Key words:** breast cancer, hormone-dependent, estrogen receptors, estrogens, aromatase.

\*17 beta hydroxi-steroid dehydrogenase type 1.

<sup>1</sup> Departamento de Investigación del Hospital ISSSTEP. <sup>2</sup> Servicio de Oncología Médica del Hospital ISSSTEP. <sup>3</sup> Dirección General del Hospital ISSSTEP. <sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna del Hospital ISSSTEP.

Correspondencia: Dr. Eduardo Téllez Bernal. Diagonal Díaz Ordaz Núm. 3906, Col. Anzures, C.P. 72530. Puebla, Puebla. Teléfono: (222) 2 37-98-80, Fax: (222) 2 44-67-06 o 2 44-15-31. Correo electrónico: umoetb@yahoo.com

selectivos de los receptores estrogénicos y aquellos inhibidores enzimáticos como: los inhibidores de aromataasa.

**Palabras clave:** cáncer de mama, hormonodependiente, receptores estrogénicos, estrógenos, aromataasa.

## ▷ INTRODUCCIÓN

### Generalidades de hormonas esteroideas

De acuerdo con su solubilidad, las hormonas pueden ser: hidrosolubles o liposolubles.<sup>1</sup>

La solubilidad de las hormonas determina la ubicación de sus receptores en diferentes estructuras celulares, para las hidrosolubles el receptor está en la membrana celular mientras que para las liposolubles es de localización intracelular, ya sea en el citoplasma o en el núcleo.

Las hormonas esteroideas pertenecen al grupo de hormonas lipofílicas,<sup>2</sup> lo cual les confiere la capacidad de atravesar la membrana celular por medio de difusión.

Cabe señalar que dichas hormonas tienen una estructura básica similar: el anillo ciclopentanoperhidrofenantreno.<sup>3</sup> Las hormonas esteroideas se dividen en tres grupos de acuerdo con el número de átomos de carbono que poseen:<sup>4</sup>

- Los corticoides y progestágenos contienen 21 carbonos, por lo que se designan como esteroides C-21, siendo su núcleo el pregnano.
- Los andrógenos tienen 2 carbonos menos, por lo que son esteroides C-19 y su núcleo es el androstano.
- Los estrógenos tienen 18 carbonos, por lo que se conocen como esteroides C-18 y su núcleo es el estrano.

### Síntesis de andrógenos

El ancestro de cualquier esteroide es el colesterol, una molécula de 27 carbonos. Existen tres fuentes de producción de colesterol a partir de las cuales se pueden sintetizar las hormonas esteroideas: la síntesis *de novo* a partir del acetato, las reservas comunes de ésteres de colesterol en los tejidos esteroideogénicos y la dieta.<sup>5</sup>

Cerca de 80% del colesterol utilizado en la síntesis de esteroides proviene de la dieta y es transportado en lipoproteínas de baja densidad (LDL).<sup>6</sup>

La primera etapa de la síntesis de las hormonas esteroideas es la conversión del colesterol a pregnenolona, lo cual ocurre en la mitocondria.

En la mujer, la síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol ocurre tanto a nivel del ovario como de la glándula suprarrenal.<sup>7,8</sup> (Véase **figura 1**)

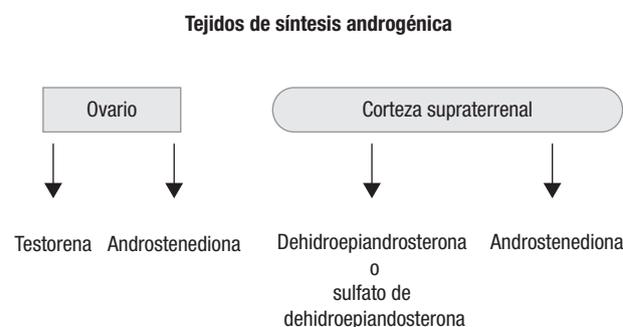
En el ovario, el folículo en desarrollo tiene dos células de vital importancia involucradas en la síntesis de hormonas esteroideas: las células de la teca y las células de la granulosa. La liberación de GnRH por parte del hipotálamo actúa en la hipófisis, liberando dos gonadotropinas; la primera es la LH la cual actúa sobre la célula de la teca para que ésta a partir del colesterol sintetice andrógenos,<sup>3</sup> posteriormente la célula de la granulosa con receptores para FSH, es influenciada por dicha hormona la cual incrementa la expresión de la enzima aromataasa<sup>1</sup> que convertirá los andrógenos en estrógenos. Es así que la producción ovárica de estrógenos está a cargo de dos gonadotropinas y dos células diferentes que cooperan una con la otra, para llevar a cabo su objetivo (la síntesis estrogénica).

La glándula suprarrenal tiene dos partes: la médula, dedicada a la producción de catecolaminas principalmente y la corteza, dedicada a la producción de hormonas.

La corteza suprarrenal presenta tres capas distintas: la glomerular en donde se producen mineralocorticoides (11-deoxycorticosterona y aldosterona), la fascicular origen de glucocorticoides (cortisol) y la reticular la más importante porque en ella se sintetizan andrógenos precursores para la síntesis periférica de estrógenos.

**Figura 1.**

Tejidos en los que se realiza síntesis androgénica.



Existen dos vías de síntesis de esteroides sexuales (andrógenos) ambas presentes en ovario y suprarrenal:<sup>9</sup>

- 1) La vía de la delta 5, a este grupo pertenecen: dehidroepiandroterona y la androstenediona.
- 2) La vía delta 4 por medio de la que se sintetiza: testosterona y androstenediona.

Una vez conocidos los tejidos proveedores de los precursores de andrógenos, revisaremos las vías de señalización y después la síntesis estrogénica así como las enzimas involucradas.

### Vías de señalización

Las vías de señalización intercelular más importantes son tres: endocrina, paracrina, autocrina o intracrina.<sup>10,11</sup>

- 1) *Endocrina o telecrina*: aquella vía en la que el ligando (hormona) es producida por un tejido y su sitio de acción se encuentra lejos de su sitio de síntesis, por lo cual es necesario que la hormona viaje por la circulación para llegar a su tejido blanco.
- 2) *Paracrina*: cuando la célula produce un ligando y éste actúa en las células que le rodean.
- 3) *Vía autocrina o intracrina*: en donde las células responden a los ligandos que ellas mismas producen.

Para Labrie *et al.*, existe una diferencia entre la vía autocrina y la intracrina, ésta es que la autocrina puede ejercer un efecto positivo o negativo en una célula, mientras que la intracrina genera esteroides activos con efecto positivo.<sup>12</sup> Nosotros diferimos con esta opinión, pues lo que importa es el sitio de síntesis y tanto en la vía autocrina como en la intracrina la producción ocurre en la misma célula.

La intracrinología es la parte de la endocrinología que se enfoca al estudio de la síntesis y acción de hormonas en una misma célula.

Intracrinología fue el término acuñado para describir la síntesis de esteroides activos en tejidos blanco periféricos en los que la acción hormonal es ejercida en las mismas células donde ocurre la síntesis y sin que la hormona esteroidea se libere a la circulación.<sup>13</sup> Cabe señalar que la síntesis esteroidea está acoplada a las necesidades internas del tejido. Y que la producción estará a cargo de los niveles de expresión enzimática en un determinado tejido.

### Expresión de aromatasa

Las hormonas tienen receptores ubicados en sus células blanco, es ahí donde se forma el complejo hormona receptor, necesario para la transducción de una señal, la cual llega al núcleo y por medio de una cascada de reacciones activa

a ciertos genes para que a través de la transcripción y posteriormente la traducción del RNA mensajero se genere un producto proteico. Gracias a la expresión genética es que la célula fabrica sus proteínas. Sabemos que las enzimas son proteínas, un ejemplo es la enzima aromatasa codificada por el gen CYP 19 (en el cromosoma 15q21.2).<sup>14</sup>

Los tejidos que expresan la enzima aromatasa son: ovario, placenta, cerebro, piel (fibroblastos) y tejido adiposo (células precursoras de adipocitos del tejido graso, en los que se incluyen los preadipocitos del tejido mamario) endometrio, útero, los osteoblastos, el endotelio, las células musculares lisas de la arteria aorta y tejido neoplásico mamario.<sup>15-18</sup>

### La aromatasa, principal enzima de la esteroidogénesis

La enzima aromatasa se encuentra en el retículo endoplásmico liso de células productoras de estrógenos.<sup>14</sup>

Pertenece a la familia de enzimas del citocromo P450, la aromatasa es un complejo multienzimático, esto es, un grupo de enzimas que catalizan dos o más pasos secuenciales en una vía.<sup>5</sup>

El complejo aromatasa tiene dos componentes: 1) el citocromo P450 aromatasa y 2) el citocromo NADPH-P450 reductasa<sup>17</sup> (nicotina adenina dinucleótido fosfato reducido P450 reductasa). En conjunto ambas realizan reacciones de oxidación e hidrogenación de moléculas que poseen un mayor número de átomos de carbono para generar estrógenos.

La regulación de la aromatasa ocurre de manera específica en cada tejido, es compleja y depende de distintos promotores.<sup>18</sup>

Promotor I.4 regula la expresión en el tejido adiposo y fibroblastos de la piel, promotor II ubicado en el ovario y cáncer de mama, promotor I.3 tanto en tejido adiposo como en células neoplásicas de mama (fibroblastos).

La enzima aromatasa tiene como sustratos a la testosterona, androstenediona y la estrona.<sup>19</sup> Los más altos niveles de expresión de la aromatasa en la mujer premenopáusica están en la granulosa del folículo ovárico y en la menopáusica se encuentra en el tejido graso.<sup>17</sup>

Los productos que pueden obtenerse de la catálisis realizada por la aromatasa son: estrona a partir de la conversión de androstenediona y estradiol a partir de la testosterona.<sup>20</sup>

### Otras enzimas implicadas en el metabolismo estrogénico

En general, la acción de estas enzimas depende de los niveles de expresión en un tejido periférico. La enzima 3 $\alpha$  hidroxisteroide deshidrogenasa está implicada en la

**Tabla 1.**

A) Precursores androgénicos y enzimas que intervienen en la síntesis y metabolismo estrogénico.  
 B) Enzimas que favorecen la síntesis y disminuyen la potencia de estrógenos.

A) Precursores androgénicos			B) Síntesis estrogénica	
Androstenediona	Testosterona	DHEAS	Favorecen	Debilitan
Aromatasa	Aromatasa	3 B HSD	3 B HSD	17 B HSD t 2
Estrona	Estradiol	Androstenediona	17 B HSD t 1	Sulfotransferasa
Sulfotransferasa*	17 B HSD t 2	Aromatasa	17 B HSD t 5	
S. de estrona	Estrona	Estrona	Sulfatasa	
Sulfatasa	17 B HSD t 1	–	Aromatasa	
Estrona	Estradiol			

\*Sulfotransferasa: sulfotransferasa esteroidea, S. de estrona: sulfato de estrona, 17 B HSD t 1: 17 betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, 17 B-HSD t 2: 17 betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, 3 B HSD: 3 betahidroxiesteroide deshidrogenasa.

conversión de la dehidroepiandrosterona en androstenediona,<sup>13</sup> precursor común de estrógenos y andrógenos. El principal estrógeno producido por el tejido adiposo es la estrona.<sup>17</sup> Ésta se halla en circulación como sulfato de estrona que la vuelve más hidrosoluble. Esta forma es generada por la enzima sulfotransferasa estrogénica<sup>21</sup> encargada de la transferencia de los grupos sulfato. La sulfación de las hormonas esteroideas las vuelve inactivas biológicamente. El sulfato de estrona puede ser convertido a estrona por medio de la enzima sulfatasa esteroidea.<sup>22</sup>

Existen dos tipos de la enzima 17 betahidroxiesteroide deshidrogenasa:<sup>23</sup> El tipo 1 tiene como sustrato a la estrona y la convierte en estradiol (17 betahidroxiestradiol). El tipo 2 está implicado en la conversión de estradiol en estrona (véase **tabla 1A**).

## ▷ RECEPTORES ESTROGÉNICOS

### Breve historia

Dentro de los receptores de estrógenos identificados y más estudiados se encuentran el RE- $\alpha$  y el RE- $\beta$ <sup>24</sup> (RE, receptor estrogénico,  $\alpha$  y  $\beta$ ).  $\alpha$  es una proteína que contiene 595 aminoácidos y un peso molecular de 66kDa, está codificado por un gen que se localiza en el cromosoma 6. Fue el primero en descubrirse hace aproximadamente 40 años cuando Jensen y cols., encontraron sitios de unión de estrógeno en diferentes tejidos de ratas<sup>25</sup> y posteriormente Gorski y cols., aislaron por primera vez receptores de estrógeno del útero de ratas.<sup>26</sup> Ambos grupos explicaron cómo el estradiol lleva a cabo su acción a nivel del núcleo

al unirse a un receptor específico, el receptor de estrógeno desde entonces consideró que los efectos del estrógeno eran mediados por un solo receptor, hasta que en 1996, Kuiper y cols., descubrieron un nuevo receptor, al que se le denominó RE- $\beta$ , el cual tiene un peso molecular de 53 kDa, el gen que lo expresa se localiza en el cromosoma 14.

### Expresión tisular de receptores estrogénicos alfa y beta

El RE- $\beta$  se expresa en varios tejidos, incluyendo el cardiovascular, renal, pulmonar, cerebro, sistema nervioso central, hueso y células granulosas ováricas, mientras que el RE  $\alpha$  se expresa en el endometrio, mama y estroma ovárico.<sup>27</sup>

### Estructura de los receptores estrogénicos

En esta sección nos enfocaremos a la estructura del RE- $\alpha$ , ya que ha sido la más estudiada. Los RE- $\alpha$  están organizados en seis dominios, denominados con letras de la “A” a la “F”, los cuales a su vez se dividen en regiones funcionales que son similares e intercambiables, así como una región bisagra (véase **figura 2**).

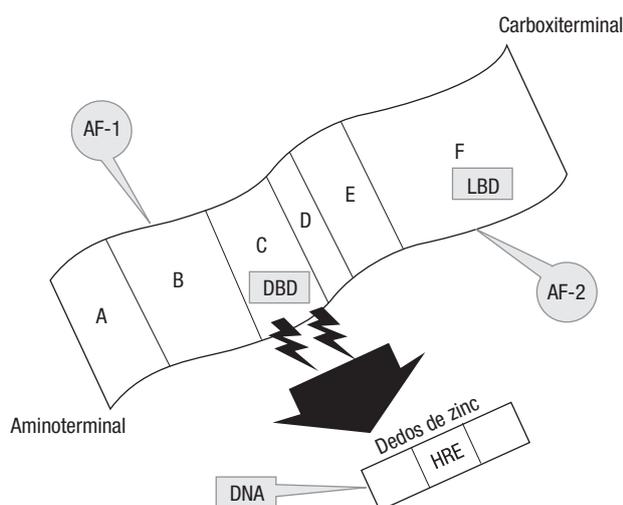
Los RE- $\alpha$ , al parecer tienen dos dominios diferentes de activación, el AF-1 ubicado en la región aminoterminal y el AF-2 en la región carboxiterminal o región E/F.

La especificidad de la unión del receptor al DNA depende de la región de los dedos de zinc, especialmente el primer dedo. En el receptor de estrógenos la activación implica una mayor afinidad por la hormona, siendo superior para estradiol, medio para la estrona y menor para estriol, efecto llamado cooperatividad.

**Figura 2.**

Receptor estrogénico alfa. Es un receptor intranuclear y al mismo tiempo un factor de transcripción.

1. **Región A/B** (unión a esteroides): para la activación del complejo hormona-receptor. Contiene la zona AF 1 sitio de activación del receptor.
2. **Dominio C (DBD)** (unión a DNA): esencial para la transcripción y responsable de controlar al gen que se va a transcribir, es necesaria para interactuar con el elemento de respuesta a estrógenos, contiene los llamados dedos de zinc que le confieren al receptor la capacidad de unirse específicamente al ADN.
3. **Región D o bisagra:** participa en la unión a la proteína chaperona o de golpe de calor hsp90 (*heat shock protein 90*), la cual estabiliza al receptor en su estado inactivo, se libera al activarse éste.
4. **La región E/F (LBD)** o (unión al ligando): región más importante farmacológicamente con una homología de 60% en los receptores, es decir, en esta zona el receptor se fijará de forma más selectiva a su hormona, que pueden ser: estrógenos puros o moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM). Tiene además otras funciones entre las que se encuentran: activación de la transcripción o AF-2 (*Activation Function 2*), dimerización, interacción con otras proteínas activadoras o supresoras de la transcripción, fosforilación y localización nuclear.



### Diferentes vías de activación del receptor de estrógeno

Los estrógenos pueden activar sus receptores de tres maneras: 1) vía clásica, cuando el estrógeno se une a su receptor nuclear,<sup>28</sup> 2) cuando el estrógeno se une a su receptor ubicado en la membrana citoplasmática<sup>29</sup> y 3) de manera indirecta,<sup>30</sup> se ha visto que factores de crecimiento epidérmico que activan a otros receptores tirosininasas pueden, mediante fosforilación directa de residuos del receptor estrogénico activarlo también.

### Vía clásica de activación

Los receptores estrogénicos, pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares y al mismo tiempo son factores intranucleares de transcripción<sup>31</sup> estimulados por ligandos.

Se debe activar el receptor estrogénico, para que éste sea capaz de interactuar con el sistema de transcripción de genes, la activación del receptor inicia con: 1) la difusión del ligando u hormona a través de la membrana celular, 2) paso de ésta a través de la membrana nuclear, 3) la unión de la hormona con el receptor, 4) la liberación de la proteína chaperona, 5) la unión de dos receptores para conformar un dímero y generar el complejo estrógeno-receptor y 6) el complejo se une a secuencias específicas del ADN llamadas elementos de respuesta a estrógenos, las cuales están ubicadas en regiones reguladoras de los genes cuya expresión genética es estimulada por los estrógenos. Luego se inicia la transcripción.

### Revisión del proceso de dimerización

La dimerización consiste en la unión de dos receptores, al existir dos receptores diferentes (alfa y beta) se pueden formar homodímeros, esto es, la unión de dos receptores alfa o dos beta o formarse heterodímeros, es decir, la unión de un receptor alfa con un receptor beta.<sup>31</sup>

Gracias a la formación de homodímeros y heterodímeros se generará una diversidad de respuestas en los diferentes tejidos diana de los estrógenos, a su vez las respuestas también dependerán del tipo de receptor que la célula exprese.

La transcripción se ve favorecida cuando se forma un homodímero de receptores alfa, a diferencia de la formación de un heterodímero, en donde al parecer se asocia a un dominio represor que según Hal y McDonnell<sup>32</sup> removiendo dicho dominio represor se aumenta la actividad transcripcional del receptor beta. Es probable que los homodímeros de los receptores beta tengan una mayor afinidad por las proteínas supresoras que por las activadoras.

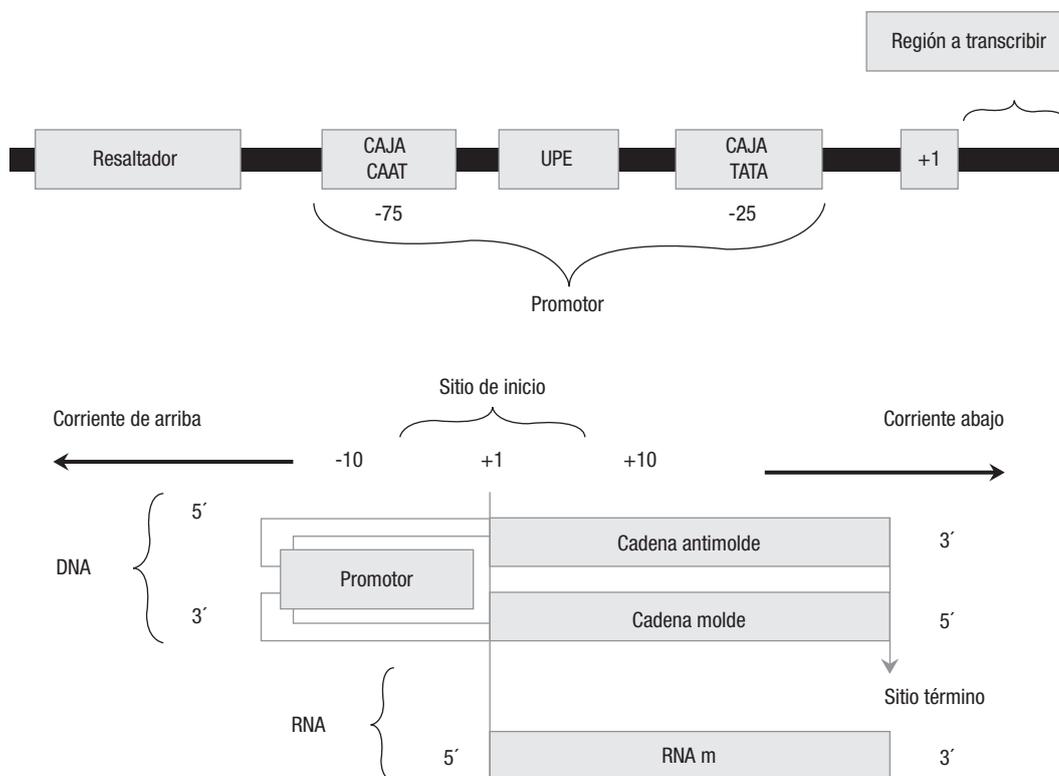
### Un acercamiento al proceso de transcripción

Para la activación de los genes, los receptores estrogénicos, deben acoplarse a otros factores de transcripción para constituir complejos que induzcan a la ARN polimerasa y se inicie la transcripción. Ésta es reconocida por la RNA polimerasa. La región promotora en genes eucariota posee dos secuencias: la TATA box y la CAAT box.<sup>33</sup>

Los factores de transcripción ayudan a la RNA polimerasa II a reconocer y unirse a la región promotora. La regulación de la expresión genética es esencial en el mantenimiento de la función de una célula, el incremento o la disminución en la expresión de un gen está controlada por la velocidad de transcripción, la cual a su vez, es manejada por proteínas reguladoras que pueden ser activadoras y supresoras (véase **figura 3**).

**Figura 3.**

En la parte superior secuencia de DNA, su promotor y resaltador. En la parte inferior la transcripción. El sistema de numeración se usa para ubicar en la secuencia del DNA las bases importantes. Así la primera base del gen en ser transcrita se le denomina +1. Éste es el punto central a su izquierda (o sentido 5') bases que son denominadas -1, -2, -3 mientras que en sentido 3' o a su derecha las bases son denominadas +2, +3. La transcripción termina cuando la RNA polimerasa alcanza una señal de término. Las proteínas reguladoras se unen a secuencias específicas del DNA de un gen. A la secuencia de DNA a la cual se une una proteína activadora se le conoce como "elemento de respuesta" (HRE). Los elementos de respuesta se pueden ubicar ya sea dentro de una región promotora *upstream promote elements* (UPE) o como la mayoría de ellos encontrarse fuera del promotor. A veces cuando presentan esta última ubicación, los elementos de respuesta tienden a agruparse para formar una región resaltadora que permite controlar la expresión genética por señales múltiples. Los resaltadores también son regiones de unión para proteínas activadoras. Hay factores de transcripción que favorecen la misma (activadores) y los que la suprimen, silenciadores. Las proteínas activadoras que se unen a elementos de respuesta se les llaman factores de transcripción.



Los factores de transcripción poseen dos dominios: 1) el dominio de unión al DNA y 2) el dominio de activación.

Pueden distinguirse dos tipos de factores de transcripción: a) generales, b) específicos. Describiremos a los factores de transcripción específicos, pues son los relacionados con las hormonas esteroideas.

El receptor esteroideo es un factor de transcripción cuyo elemento de respuesta se conoce como HRE (*hormone response element*)<sup>6</sup> y su dominio de unión al DNA es a través de dedos de zinc, su activación ocurre cuando se une a una hormona.

Los factores de transcripción específicos pueden unirse a regiones resaltadoras o silenciadoras, lo cual regula el complejo de iniciación de la transcripción, y por tanto, la velocidad de inicio de la transcripción.

Se forma el ARN mensajero que es llevado al citoplasma, lugar en donde se lleva a cabo la traducción en los ribosomas.

### Respuesta celular desencadenada por estrógenos

Dependiendo de la ubicación del receptor estrogénico en el núcleo o en la membrana citoplasmática, se darán los efectos estrogénicos los cuales son de dos tipos: genómico y no genómico.

#### ▷ EFECTOS GENÓMICOS

Este efecto genómico se relaciona con la expresión de ciertos genes que culmina con la producción de proteínas citoplasmáticas que ejercerán una acción determinada.

En el caso de los estrógenos se sintetizan proteínas que resaltan el efecto mitogénico.<sup>34</sup>

#### ▷ EFECTOS NO GENÓMICOS

Existe también un modo de acción “no genómico” del estrógeno, es un proceso rápido, que ocurre en segundos o minutos en los cuales se presentan flujos de iones, desencadenamiento de potenciales de acción, descarga de vesículas secretoras o activación de receptores tirosinasa asociados a la membrana y activados por mitógenos, lo cual se ha observado en células del cáncer de mama y que promueven cambios a nivel del citoplasma, este proceso debe ser mediado necesariamente por un receptor localizado en la membrana, ya que no requiere de transcripción ni síntesis de nuevas proteínas, para poder producir su efecto primario. Son eventos no genómicos: vasodilatación de arterias coronarias, inhibición de resorción ósea y activación neuronal.

#### ▷ CÁNCER DE MAMA HORMONODEPENDIENTE

Los tejidos que sintetizan estrógenos pueden ser clasificados como: clásicos (ovarios, corteza suprarrenal, placenta) y periféricos (mama, piel, tejido adiposo, pulmón).

El crecimiento tumoral en tejidos periféricos como la mama es estimulado por hormonas esteroideas sintetizadas localmente gracias a las enzimas expresadas en un tejido particular y para ello requiere precursores androgénicos. La mujer premenopáusica posee ambos tejidos (ovario y suprarrenal) a diferencia de la mujer posmenopáusica en quien el único proveedor de andrógenos es la glándula suprarrenal. Los tejidos periféricos poseen la maquinaria enzimática necesaria tanto para la síntesis como el metabolismo estrogénico, en donde dichas enzimas por una parte sintetizan y por otra inactivan (véase **tabla 1 B**) todo esto como un intento para mantener la homeostasis o el equilibrio en la producción estrogénica *in situ*.

La mama está conformada por células epiteliales que forman parte del componente glandular, células de soporte o estroma y células endoteliales. El estroma presenta fibroblastos, que son precursores de adipocitos maduros.

Es muy claro que la neoplasia que depende de hormonas para su crecimiento necesita al menos: 1) una hormona o factor de crecimiento que estimule el desarrollo celular (estrógenos), 2) la presencia de un receptor que capte a la hormona para posteriormente transducir su señal y así aprovechar al máximo los efectos promovidos por la hormona y 3) asegurar una fuente no agotable de dicho factor de crecimiento (sobreexpresión de aromatasa u otras enzimas).

Para Bulum *et al.*, la fuente no agotable de hormona esteroidea es la aromatasa, la cual se encuentra expresada en mayor cuantía por los fibroblastos (preadipocitos) y dicha expresión es mantenida por factores que la misma célula epitelial produce como IL-11 y TNF que estimulan al gen que codifica la aromatasa.<sup>17,30</sup>

Como podemos ver es la interacción entre el estroma y su epitelio, lo que favorece a: la síntesis estrogénica, la inhibición de la diferenciación fibroblástica y la angiogénesis, ya que los estrógenos inducen tanto la expresión de aromatasa en la célula endotelial como la activación de ciertos promotores en dichas células que las hacen proliferar.

#### ▷ CARACTERÍSTICAS TUMORALES QUE FAVORECEN EL MICROAMBIENTE ESTROGÉNICO

Los tumores de mama pueden tener amplificación del gen que codifica para ciertas enzimas implicadas en la síntesis estrogénica o pueden tener sobreestimulación del mismo que culmina con sobreexpresión enzimática (la IL-11 o TNF estimulan el gen CYP 19 de la aromatasa) y como resultado se tendrá un aumento en la formación de estrógenos y así se favorece la proliferación celular.

Puede existir sobreexpresión del receptor estrogénico con lo que se favorecerán los efectos genómicos o incluso ante la presencia de un menor número de receptores estrogénicos, pero con una alta producción de hormonas se mantendrán siempre en estado activo. Es la sobreexpresión de aromatasa lo que genera una elevación tisular de estrógenos en el cáncer de mama.

La producción local de estrógenos sulfatados se encuentra regulada por dos enzimas con acción antagónica. La promotora de la formación de estrógenos es la sulfatasa estrogénica y la opositora de su acción es la sulfotransferasa estrogénica.

Un desequilibrio entre ambas puede favorecer a la proliferación tumoral.

#### ▷ ESTRATEGIA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA

El receptor requiere de un ligando, el cual se une a él para desencadenar una respuesta celular. El ligando del receptor es el estrógeno. Los ligandos sobre su receptor pueden tener acciones que favorecen o que inhiben la respuesta desencadenada. Por lo anterior, los ligandos pueden funcionar como:

*Agonista:* se le llama agonista a un fármaco que al unirse al receptor desencadena una respuesta, es decir, que el fármaco trata de imitar al ligando original del receptor.

*Antagonista*: se le conoce así a un fármaco que al unirse al receptor no despierta una respuesta, su estructura es tan similar a la del ligando original, que su acción consiste en prevenir la unión de un agonista al receptor.

*Agonista parcial*: es incapaz de despertar una respuesta máxima, siendo menos efectivo que un agonista total.

La inhibición puede darse de dos maneras en general: irreversible y reversible. La inhibición irreversible consiste en la unión del inhibidor a la enzima o al receptor lo que lo inactiva completamente. La inhibición reversible, dentro de este grupo se encuentra la inhibición no competitiva e inhibición competitiva. Un inhibidor competitivo es aquel fármaco que lucha ya sea por el sitio activo de la enzima (sitio en donde se une el sustrato) o por el sitio en el cual el ligando se une a su receptor.

En el cáncer de mama como fue mencionado anteriormente, los tres elementos involucrados en la proliferación de células neoplásicas son: los estrógenos, los receptores de estrógeno y la aromataasa.

Actualmente, la hormonoterapia del cáncer de mama está basada principalmente en dos grupos de fármacos: los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno (SERM), y los Inhibidores de la Aromataasa (IA).<sup>34</sup>

Como principio general la hormonoterapia se debe emplear sólo en el cáncer que expresen receptores hormonales y en las siguientes situaciones: *a*) como tratamiento adyuvante, es decir, posterior a la resección quirúrgica y con el objetivo de evitar las recidivas. Generalmente se emplea por un periodo no menor a cinco años, *b*) como tratamiento neoadyuvante, esto es que se utilizan en tumores de gran tamaño para que disminuyan lo suficiente y posteriormente ser extirpados, *c*) como tratamiento paliativo, al mejorar los síntomas causados por las metástasis y aumentar la supervivencia de estas pacientes, y *d*) como quimioprolifaxis, en la prevención del cáncer de mama.<sup>35</sup>

Los SERM son moléculas que semejan a los estrógenos y al mismo tiempo actúan dependiendo del tejido que exprese el receptor como agonistas o antagonistas. En el caso del cáncer de mama actúan como antagonistas del receptor estrogénico.

Los Inhibidores de aromataasa generalmente son del tipo competitivo (excepto exemestane cuya unión es irreversible), la desventaja de este tipo de inhibición se relaciona con la concentración de su sustrato, pues el incremento de este último, desplaza al inhibidor y es así como se revierte su acción.

## ▷ MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (SERM)

Los SERM son fármacos que se unen al receptor estrogénico y modulan la transcripción genética mediada por el mismo, simulando la acción de los estrógenos en ciertos tejidos, mientras inhiben su acción en otros.

## ▷ CLASIFICACIÓN DE LOS SERM

Los SERM se pueden clasificar de acuerdo con la sustancia de la que derivan, o con base al tiempo en el que fueron surgiendo, es así que encontramos a:<sup>36</sup>

- Primera generación: tamoxifeno (derivado del trifniletileno).
- Segunda generación: toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, raloxifeno (derivado no esteroideo).
- Tercera generación: arzoxifeno (LY353381.HCL) derivado no esteroideo.
- Regulador negativo del receptor de estrógeno: fulvestrant (ICI 182,780), componente esteroideo, nuevo antagonista del receptor de estrógeno.

### Tamoxifeno

Éste es un análogo estructural del estradiol, su actividad es compleja, ya que a bajas concentraciones actúa como agonista estrogénico total o parcial.

La principal actividad antitumoral del tamoxifeno y sus metabolitos (N-desmetiltamoxifeno y el 4-hidroxitamoxifeno) se debe a un mecanismo competitivo con los estrógenos por la unión al receptor, considerando que los estrógenos tienen mayor afinidad por los receptores estrogénicos, la concentración de tamoxifeno en los tejidos debe ser superior a los estrógenos.<sup>37</sup> El mensaje agonista o antagonista de estrógenos depende de la presencia de proteínas activadoras o supresoras en una célula.

El tamoxifeno bloquea la actividad del dominio de activación del receptor estrogénico AF-2, por consiguiente se manifestará como un antagonista de los estrógenos en todos los ambientes celulares sobre genes que requieran sólo al AF-2; no obstante, en los ambientes donde el AF-1 sea el activador dominante, el tamoxifeno manifestará su actividad como agonista parcial.<sup>36</sup>

En las células del cáncer de mama el complejo tamoxifeno/receptor estrogénico lleva a cabo una acción antagonista al impedir la transcripción genética y con ello la síntesis de RNAm, el crecimiento celular y otros factores de crecimiento implicados en la proliferación celular.

El tamoxifeno es de utilidad en las circunstancias siguientes:<sup>38</sup>

- Tratamiento de cáncer de mama con metástasis y receptor estrogénico positivo.
- Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama temprano.<sup>39</sup>
- Quimioprevención en mujeres de alto riesgo.<sup>35</sup>

Entre los efectos adversos más importantes del tamoxifeno se encuentran los accidentes tromboembólicos durante el tratamiento a largo plazo, asociado probablemente a la disminución de la actividad funcional de la antitrombina III, los cuales son poco frecuentes, pero muy importantes, además de hemorragia uterina, así como un incremento en la incidencia de cáncer de endometrio.<sup>40,41,42</sup>

### Raloxifeno

Es un derivado del benzotiofeno, con afinidad por los receptores estrogénicos, similar al estradiol. Actúa como antagonista en el tejido mamario y endometrial, su selectividad tisular se debe a la modulación de los receptores estrogénicos beta sobre los alfa y actúa en forma similar al tamoxifeno en las células mamarias, no así en las células endometriales, donde presenta un efecto neutro.

El raloxifeno está indicado en la prevención del cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, según lo demuestra el estudio MORE.<sup>43</sup>

Este fármaco disminuye las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), esto es importante pues muestra una ventaja sobre el tamoxifeno con el cual se incrementa el riesgo de sufrir afecciones cardiovasculares, además de que no presenta muchos de los efectos adversos que presenta el tamoxifeno, ya que al no tener actividad agonista estrogénica en el endometrio, no aumenta el riesgo de padecer cáncer endometrial.<sup>44</sup> Sin embargo, presenta un riesgo relativo de enfermedad tromboembólica, así como bochornos y calambres en las piernas.

### Fulvestrant

Se trata de un compuesto esteroideo, derivado del estradiol, antagonista del receptor estrogénico. Su actividad consiste en bloquear la transcripción en el receptor. A diferencia de otros SERM, el fulvestrant no presenta efecto agonista, por tanto, no causa hiperplasia uterina.<sup>36</sup> Este fármaco ha sido aprobado para su utilización en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Su principal inconveniente es la administración intramuscular mensual.

## ▷ INHIBIDORES DE AROMATASA

Éstos actúan bloqueando la conversión de andrógenos a estrógenos, por la enzima aromatasa de tejidos periféricos.

Los inhibidores de aromatasa pueden ubicarse según sus características bioquímicas dentro de dos grupos: los esteroideos y los no esteroideos.<sup>45</sup> La principal diferencia entre ambos es su sitio de acción. En general los inhibidores esteroideos de la aromatasa son análogos de los andrógenos y se unen irreversiblemente a la enzima, formando enlaces covalentes e inactivándola, por otro lado, los inhibidores no esteroideos establecen uniones iónicas, inactivando temporalmente la enzima, obstruyendo las propiedades catalíticas del grupo prostético hem de la aromatasa.<sup>16,41</sup>

En cuanto a sus indicaciones los inhibidores de aromatasa fueron inicialmente aprobados como terapia de segunda línea para el cáncer metastásico hormonodependiente, después del tamoxifeno, actualmente indicados como primera línea en cáncer de mama metastásico y como adyuvante en mujeres posmenopáusicas. Los inhibidores de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano), son actualmente los agentes principales para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y metastásico receptor estrogénico positivo.<sup>46-49</sup>

El efecto adverso más importante en pacientes bajo terapia con inhibidores de aromatasa, es la disminución de la densidad ósea, lo que a su vez determina un aumento en la incidencia de fracturas.<sup>47,48</sup>

**Inhibidores no esteroideos.** Se unen al grupo prostético hem de la aromatasa. Su especificidad se basa en un justo embonamiento con el sitio activo de la aromatasa.<sup>16</sup>

Los triazoles: anastrozol y letrozol son potentes inhibidores, con un alto grado de especificidad, llegando a desarrollar casi la inhibición completa de la actividad de la aromatasa. El **anastrozol** se une reversiblemente a la enzima aromatasa y está considerado actualmente como una alternativa al tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente.<sup>49</sup> El **letrozol** es un potente inhibidor de la aromatasa no esteroideo, es el único inhibidor aprobado como terapia adyuvante extendida.

**Inhibidores esteroideos.** Dentro de este grupo encontramos a: 1) formestano y 2) al exemestano, ambos son análogos de la androstenediona y actúan como inhibidores competitivos por el sitio activo de la aromatasa.

**Exemestano.** Es un potente inhibidor esteroideo, que se une irreversiblemente a la aromatasa.<sup>49,50</sup> Este fármaco ha sido aprobado como terapia secuencial posterior a 2-3 años de tamoxifeno como terapia adyuvante.<sup>49,51</sup> El exemestano tiene efectos benéficos sobre el metabolismo de lípidos, lo cual se pudiera asociar a sus efectos androgénicos, por ser un compuesto esteroideo.<sup>52</sup> De

los efectos adversos más importantes que se le atribuyen al exemestano se encuentran: un aumento en la frecuencia de osteoporosis y de eventos cardiovasculares (a excepción del infarto del miocardio) en las pacientes bajo tratamiento con exemestano.<sup>50</sup>

## ▷ DISCUSIÓN

Con la llegada de la intracrinología, se ha podido tener una mejor comprensión de la relevancia de la síntesis de esteroides *in situ* en las neoplasias hormonodependientes, pues dichas hormonas favorecen su crecimiento y progresión.<sup>52</sup>

Sin embargo, existió un gran retraso en el conocimiento de dicha síntesis y esto en gran parte a que los animales de experimentación tienen como principales órganos de producción de esteroides sexuales a los ovarios y la producción de precursores por parte de la glándula suprarrenal es muy pobre.<sup>12</sup>

A partir de esto se suponía que en el humano ocurría lo mismo y es por ello que se creía que los estrógenos sistémicos tenían una enorme influencia en la estimulación de las células neoplásicas, incluso Jensen<sup>26</sup> habló de la mejoría presentada por pacientes con cáncer de mama, después de haberseles realizado una ooforectomía. Es posible que los estrógenos de la circulación sistémica no influyan en los tejidos que poseen una producción local de hormonas, no obstante, durante las diferentes fases del ciclo ovárico se observa un aumento en los niveles de estrógeno en la primera fase seguido de un aumento en la progesterona, ambas hormonas ejercen efecto y con esto, cambios celulares en la glándula mamaria normal. En el caso particular de pacientes premenopáusicas no podemos negar que estas dos hormonas tengan efecto en el cáncer de mama (vía de señalización endocrina). Se debe agregar que el torrente sanguíneo accede a todo el organismo y con esto, favorece la exposición de receptores estrogénicos de las células neoplásicas a estrógenos circulantes no producidos localmente.

Por otra parte, es muy claro que la producción local de hormonas tiene un impacto mayor en la progresión tumoral que los esteroides circulantes. No debemos dejar atrás el hecho de que los receptores estrogénicos intratumorales probablemente tengan mayor afinidad por los estrógenos producidos localmente y que además no se liberan a la circulación en comparación de aquellos estrógenos producidos por otras fuentes (ovario).

Podemos concluir así que el estímulo más fuerte para lograr el crecimiento y la progresión del cáncer hormonodependiente se basa en las vías de señalización intracrina o autocrina y paracrina principalmente, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas y que en el caso de mujeres premenopáusicas pueden llegar

a tener una pequeña influencia por parte de estrógenos circulantes (vía endocrina).

Así en la génesis tumoral, el estrógeno es el factor de crecimiento que promueve la proliferación celular, el receptor estrogénico es el mediador del efecto final del estrógeno (mitogénico) y la enzima que mantiene primordialmente todo este escenario es la aromatasa.

El estrógeno ejerce efecto en las células endoteliales del vaso sanguíneo, al parecer con un efecto vasodilatador con lo que se favorece la irrigación y llegada de nutrientes y factores de crecimiento que le favorecen. El incremento de la prostaglandina E2 aumenta los niveles de AMPc (adenina mononucleotido fosfato cíclico) y así estimula la síntesis estrogénica a través de promotores activados por AMPc, con esto la neoplasia de mama se ve favorecida. Los inhibidores de COX-1 y COX-2 disminuyen la actividad de la aromatasa en el cáncer de mama, inhibiendo a promotores como I.3, I.4 y II.<sup>18</sup>

Actualmente el uso de inhibidores de aromatasa es una de las terapias hormonales con mayor efecto en la depravación de producción de estrógenos, a esto se le ve aunado sus bajos efectos adversos si se les compara con la que hasta ahora había sido el tratamiento estándar: los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Hay que agregar que se han encontrado niveles estrogénicos más altos en tejidos neoplásicos comparado con el tejido normal que le rodea.<sup>30</sup>

Sin embargo, es bien sabido que aun dando inhibidores de aromatasa, las pacientes recaen a pesar de un fuerte apego a su tratamiento, y es en estos casos en donde la biología molecular del tumor influye mucho pues las neoplasias muestran ciertas características que parecen incluso generar resistencia intrínseca a los inhibidores de aromatasa. Por lo general, el análisis de inmunohistoquímica sólo reporta el estatus de receptores hormonales (estrógeno y progestágeno), Her 2 Neu, índice de proliferación Ki-67. Es con base en esto, que asumimos que hay expresión de aromatasa y aunque existe la determinación de aromatasa, no está ampliamente difundida y es sólo por la determinación de receptores hormonales que se asume la presencia de la aromatasa.

Se pueden presentar casos en los que la sobreexpresión de determinadas enzimas burla el mecanismo ofrecido por los inhibidores de aromatasa, como es el caso de la 17 betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 que eleva los estrógenos a nivel local, acción que no se verá ensombrecida por un inhibidor de aromatasa. La sulfatasa esteroidea que retira los grupos sulfato de los estrógenos y sobre la cual no pueden actuar los inhibidores de aromatasa. Incluso la progresión tumoral puede verse favorecida por una pobre expresión de sulfotransferasa estrogénica o

de receptores como Her 2 Neu. Por lo anterior, el crecimiento tumoral hormonodependiente sigue diferentes líneas de estimulación. Es innegable la influencia de la aromatasa en el cáncer, desgraciadamente el combatir la neoplasia con inhibidores de aromatasa no es suficiente; se debe empezar a utilizar otros inhibidores enzimáticos diferentes como lo son los inhibidores de sulfotransferasa y en un futuro hasta que puedan surgir los inhibidores de la 17 Betahidoxiesteroide deshidrogenasa.

## Bibliografía

- Greenspan F, Gardner D. Endocrinología básica y clínica, 5a. Edición, Manual Moderno. México 2003:504-508.
- Mathews CK, van Holde KE. Bioquímica, 2a. Edición, McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España 2000:20-30.
- Sanders S, Debusse M. Lo esencial en sistema endocrino y aparato reproductor. Cursos Crash, 2a. Edición, Mosby-Elsevier. Madrid, España 2004:3-4.
- Flores F, Cabeza A, Calaró E. Endocrinología, 4a. Edición, Méndez Editores. México 2001:172-175.
- O'Neale R J, Benyon S. Lo esencial en metabolismo y nutrición. Cursos Crash, 2a. Edición, Mosby-Elsevier. Madrid, España 2004:69.
- Tresguerres J, Aguilar E, Devesa J, Moreno B. Tratado de endocrinología básica y clínica. Editorial Síntesis 2003;1:954.
- Sanderson JT. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicological Sciences* 2006;94(1):3-21.
- González J, Balasch J, Casanova L, Iglesias J, Lejarcegui JA, Márquez M et al. Ginecología, 4a. Edición, Salvat Editores. Barcelona, España 1985:21-26.
- Williams RH. Tratado de endocrinología, 3a. Edición, Salvat editores. Barcelona, España 1969:300-303,467-468.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional, 6ª. Edición, McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España 2000:98.
- Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, E1-Alfy M et al. Intracrinology: role of the family of 17-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2000;25:1-16.
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Belanger A et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocrine Reviews* 2003;24(2):152-182.
- Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin SX, Simard J, Pelletier G, Labrie C. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *Journal of Endocrinology* 2005;187:169-196.
- Yuji Ito, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM et al. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Genetics, Proc Natl Acad Sci* 1983;90:11673-11677.
- Johnson P. MC, Pinto OC, Alves LA, Palomino AA, Fuentes GA, Boric SA, Vega BM. P450Arom y microambiente estrogénico en endometrios eutópicos de mujeres con endometriosis. Chile, *Rev Med* 2004;132:1475-1482.
- Brueggemeir RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine Reviews* 2005;26(3):331-345.
- Bulun SE, Lin Z, Imir G, Amin S, Demura M, Gylmaz B et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: From bench to treatment. *Pharmacol Rev* 2005;57(3):359-383.
- Demura M, Martin RM, Shozu M, Sebastián S et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 course formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Human Molecular Genetics* 2007;16(21):2529-2541.
- Cóppola F, Nader J, Aguirre R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. Uruguay, *Rev Med* 2005;21(1):15-22.
- Contreras P, Aromatasa. Fisiología, patología, SAMS y resistencia a la insulina. *Boletín de la sociedad chilena de climaterio* 2001;6(1):11-12.
- Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi, Sasano H. Sex steroid producing enzymes in human breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:701-720.
- Stanwai SJ, Delavault P, Purohit A, Lawrence Woo LW, Thuriacau C, Potter BVL, Reed MJ, United Kingdom, Steroid sulfatase: A new target for the endocrine therapy of breast cancer. *The Oncologist* 2007;12:370-374.
- Honma N, Takuvo K, Sawabe M, Arai T et al. Estrogen-metabolizing enzymes in breast cancer from women over the age of 80 years. *J Clean Endocrinol Metab* 2006;91:607-613.
- Navarro Despaigne DA, Moduladores selectivos del receptor estrogénico. Su utilidad en la mujer posmenopáusica. *Rev Cubana Endocrinol* 2001;12(2):124-127.
- Schiaffino R, Ibarra A, González R, Urrutia J. Correlaciones entre distintos tipos histológicos de cáncer de mama y receptores estrogénicos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(5):377-380.
- Craig V. Tamoxifen a guide for clinicians and patients, PRR Huntington. New York, 1996:16-17.
- Teppa Garrán AD, Terán Dávila J. Nuevos aspectos bioquímicos y moleculares de la acción de los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:436.
- Ganong William F. Fisiología médica, 17a. Edición, Manual Moderno. México, 2000:490.
- Singleton DW, Fena Y, Burd CJ, Khan SA. Nongenomic activity and subsequent c-fos induction by estrogen receptor ligands are not sufficient to promote deoxyribonucleic acid synthesis in human endometrial adenocarcinoma cells. *Endocrinology* 2003;144(1):121-128.
- Yamaguchi Yuri. Micro environmental regulation of estrogen signals in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(2):175-181.
- Monroe DG, Secreto FJ, Subramaniam M, Getz BJ, Khosla S, Thomas C, Spelsberg. Estrogen receptor and heterodimers exert unique effects on estrogen and tamoxifen-dependent gene expression in human U2OS osteosarcoma cells. *Molecular Endocrinology* 2005.
- Escobar FM. Rol de las hormonas ováricas en la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2000;8(1):14-18.
- Manson Ania L, Jones E, Morris Anna. Lo esencial en célula y genética. Cursos Crash, 2a. Edición, Mosby Elsevier. Madrid, España 2004:50.
- Brodie A, Sabnis G, Jelovac D. Aromatase and Breast Cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):97-102.
- Bermúdez P, Bermúdez F, Leal E, Mengual E et al. Quimioprevención del cáncer de mama: Fronteras y horizontes. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2005;24: 001.
- Terán J, Teppa A. Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:424-435.
- Goodman A, Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Russon R. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9a. Edición, McGraw Hill-Interamericana 1996;2:1355-1356.
- Buzdar AU. Tamoxifen's Clinical Applications. *Arch Fam Med* 2000;9:906-911.
- Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Annals of Oncology* 2006;17(5):818-826.
- Fisher B, Constantino J, Wickerham L et al. Adjuvant therapy for node negative breast cancer. An update of NSABP findings. Proc ASCO 1993;12:79.
- Bucso L, Gago F, López R, Rodríguez N et al. Lineamientos para el tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente. *Revista de especialidades médico-quirúrgicas* 2005;10:16-18.
- Love RR, Cameron L, Connell BL et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:1842-1847.
- Caulley JA et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125-34.
- Delmas PD, Bjamason NH, Mitlack BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N England Journal Medicine* 1997;337:1641-1647.
- Yeh-Chih Kao, Linh L. Cam, Charles A. Loughton, Dujin Zhou et al. Binding characteristics of seven inhibitors of human aromatase: A site-directed mutagenesis study1. *Cancer Research* 1996;56:3451-3460.
- Wang X, Chen S. Aromatase destabilizer: Novel action of exemestane, a food and drug administration-approved aromatase inhibitor. *Cancer Res* 2006;66:(21).
- Smith I, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *New England Journal Medicine* 2003;348:2431-2432.
- Nordman I, Spillane A, Hamilton A. The aromatase inhibitors in early breast cancer: who, when and why? *MJA* 2005;183(1):24-27.
- Perez Edith A. Appaising adjuvant aromatase inhibitor therapy. *The Oncologist* 2006;11:1058-1069.
- Cué Bruguera M. El exemestano, un inhibidor de aromatasa, nueva opción en el tratamiento del cáncer de mama. *Revista Cubana Farmacología* 2004;38(2).
- Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist* 2004;9(2):126-36.
- Singer CF, Fink-Retter A, Gschwander-Kaulich D, Thalhammer T, Hudelest G, Mueller R, Czerwenka K et al. Selective spatial up regulation of intratumoral stromal aromatase in breast cancer patients: evidence of imbalance of local estrogen metabolism. *Endocrine-related cancer* 2006;13:1101-1107.

## Agradecimientos

A la licenciada en diseño y producción publicitaria Mariana T. Negrete Esperón, por su participación y contribución en las figuras de este artículo.

## Metástasis poco frecuentes de carcinoma papilar de tiroides a ovario y labio posterior del cérvix. Presentación de un caso clínico

### *Rare ovarian and posterior cervical metastases from papillary thyroid carcinoma: a case report*

Reyes-Cardoso J,<sup>1</sup> Arellano-Quiñones M,<sup>1</sup> Téllez Bernal E,<sup>1</sup> Cruz-López J,<sup>2</sup> Fernández-Tamayo N,<sup>3</sup> Müller-Grohmann S,<sup>4</sup> Arango-García JA,<sup>5</sup> Cervantes G.<sup>6</sup>

#### ▷ RESUMEN

**Antecedentes:** El carcinoma papilar de tiroides es un tumor de lento crecimiento con bajo potencial metastásico que se caracteriza por multifocalidad intraglandular y diseminación linfática regional temprana, por lo que el enfoque del manejo se basa en la detección oportuna de la misma. Sin embargo, no se debe menospreciar lo impredecible del comportamiento evolutivo de estas neoplasias malignas.

**Caso clínico:** Presentamos una paciente de 63 años de edad, con antecedente de cáncer cervicouterino invasor por lo que recibió radioterapia. Once años después fue sometida a histerectomía por diagnóstico citológico de carcinoma *in situ*, con hallazgo intraoperatorio de un tumor ovárico izquierdo y una lesión en labio posterior de cérvix reportados en el estudio histopatológico definitivo como metástasis de carcinoma folicular moderadamente diferenciado de tiroides. Posteriormente se realizan estudios de extensión y se confirma la presencia de carcinoma papilar en tiroides.

**Discusión:** La diseminación hematogena de este carcinoma bien diferenciado hacia ovario y cérvix, resulta poco habitual y en este caso además recae sobre un órgano pélvico previamente tratado con radioterapia por cáncer cervicouterino invasor con recurrencia como carcinoma *in*

#### ▷ ABSTRACT

**Background:** Papillary thyroid carcinoma is a slow growing tumor with low metastatic potential. It characterizes itself for its intraglandular multiplicity and early lymphatic spread. For this reason the management is focused on detecting this on time. But we should not undermine the unpredictable behavior these malignant tumors may have.

**Case report:** We present a 63 years old female patient, with previous diagnosis of invasive cervical cancer, who received radiotherapy. Eleven years later, she underwent total hysterectomy due to a cytological diagnosis of carcinoma *in situ*. During surgery a left ovary tumor and a small tumor in the posterior cervix were found, they were reported in the definitive histopathologic study as metastases from follicular thyroid carcinoma. Later on, the patient was extensively studied and the presence of papillary thyroid carcinoma was confirmed.

**Discussion:** Hematogenous dissemination of well differentiated thyroid carcinoma to the ovary and cervix is infrequent and on this case it was found in a pelvic organ which had previously received radiotherapy due to invasive cervical cancer. The thyroid metastases were an incidental finding during surgery.

**Key words:** thyroid cancer, papillary carcinoma, follicular carcinoma, ovarian metastases, cervical cancer.

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Hospital ISSSTEP. <sup>2</sup> Servicio de Oncología Hospital Regional ISSSTEP. <sup>3</sup> Departamento de Patología Hospital ISSSTEP. <sup>4</sup> Departamento de Investigación del ISSSTEP. <sup>5</sup> Dirección General del ISSSTEP. <sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna del Hospital ISSSTEP.

Correspondencia: Dr. Eduardo Téllez Bernal. Dirección: Diagonal Díaz Ordaz Núm. 3906 Col. Anzures, C.P. 72530 Puebla, Puebla, México. Tel: (01 222) 2379880, fax: (01 222) 2 37 98 81. Correo electrónico: umoctb@yahoo.com

*situ*. Las metástasis tiroideas fueron un hallazgo incidental durante la cirugía.

**Palabras clave:** cáncer de tiroides, carcinoma papilar, carcinoma folicular, metástasis ováricas, cáncer cervicouterino.

## ► INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina maligna más frecuente y se caracteriza por su evolución indolente.<sup>1</sup> Durante el 2006 se reportaron en Estados Unidos 33,550 nuevos casos, predominando el sexo masculino, con una mortalidad de 1,530 casos.<sup>2</sup> En nuestro país en el 2003 se registraron 1,986 casos, y 420 defunciones.<sup>3</sup>

El carcinoma papilar es la variedad histológica más frecuente.<sup>1</sup> (**imagen 1**). Sus vías de diseminación son: linfática y por contigüidad, esta última afecta principalmente al nervio recurrente, laringe, faringe, tráquea y esófago.<sup>4</sup> La vía hematogena es poco frecuente, sin embargo, tiene un comportamiento agresivo con tendencia a diseminarse a pulmón, hueso, piel y cerebro. La localización de metástasis subdiafragmáticas es poco habitual.

Se han reportado en la literatura mundial únicamente tres casos de carcinoma tiroideo bien diferenciado con metástasis a ovario (**tabla 1**). El primero reportado por Young R. y cols., en una mujer con carcinoma folicular tiroideo que metastatizó a ovario 12 años después de haberse realizado a la paciente una tiroidectomía parcial, el cual aparentaba ser un *struma ovarii*.<sup>5</sup> El segundo caso reportado por Logani, un carcinoma papilar de tiroides que

tuvo recurrencia en ovario, once años después de haberse sometido a tiroidectomía total,<sup>6</sup> y el tercero reportado por Brogioni y cols., es un caso de metástasis ováricas bilaterales de un carcinoma papilar de tiroides.<sup>7</sup>

Ante la baja frecuencia de casos similares, consideramos que éste es un caso de gran interés y relevancia clínica.

## ► CASO CLÍNICO

Presentamos a una mujer de 63 años de edad (**tabla 2**) con el antecedente de cáncer cervicouterino invasor en 1994, no etapificable, recibió radioterapia externa 50 Gy y braquiterapia con Cesio<sup>137</sup>, obteniéndose respuesta completa. La paciente tuvo un periodo libre de enfermedad durante 11 años, ya que en citología de control se diagnosticó recurrencia locorregional por carcinoma *in*

**Imagen 1.**

Patología tiroidea.



**Tabla 1**

Casos registrados de carcinomas tiroideos bien diferenciados con metástasis ováricas

Autor	Año	Número de casos	Histopatología
Young	1994	2	Folicular
Logani	2001	1	Papilar
Brogioni	2007	1	Papilar

**Tabla 2**

Antecedentes de importancia

Generales	Femenino, 63 años, ama de casa, escolaridad primaria
Antecedentes heredofamiliares	Los desconoce
Antecedentes personales patológicos	Hipertensión arterial de 5 años de evolución en tratamiento con enalapril Diabética de 5 años de evolución con tratamiento glibenclamida Transfusionales en una ocasión en el 2005
Antecedentes ginecoobstétricos	Menarca a los 12 años, ciclos regulares de 30x8, inicio de vida sexual activa 14 años, Gesta: 11, Abortos: 2 Para: 9 Cesárea: 0 Fecha última menstruación: hace 12 años

**Tabla 3**

Análisis clínicos

Perfil tiroideo		Valores de referencia	CA 125		Valores de Referencia
18/10/05	T3 13.18 ng/mL, T4 22.2 ug/dL TSH 0.0 uUI/mL Tiroxina libre 3.79 ng/dL	T3 0.6-1.81 ng/mL T4 3.2-12.6 ug/dL TSH 0.35-5.5 uUI/mL Tiroxina libre 0.89-1.76 ng/dL			Normal hasta 35
07/12/05	T3 1.46 ng/mL, T4 12.2 ug/dL TSH 0.0 uUI/mL Tiroxina libre 1.83 ng/dL				
1/03/06	T3 1.39 ng/mL, T4 10.4 ug/dL, TSH 0.05		1/03/06	9.8 U/mL	
23/03/06	T3 1.41 ng/mL, T4 10.6 ug/dL TSH 0.01 uUI/mL, Tiroxina libre 1.54 ng/dL				
19/06/06	T3 0.99 ng/mL, T4 9.6 ug/dL TSH 11.84 uUI/mL, Tiroxina libre 1.46 ng/dL				
3/07/07	T3 1.34 ng/mL, T4 14.6 ug/dL TSH 0.21 uUI/mL Tiroxina libre 2.04 ng/dL		3/07/07	5.9 U/mL	

*situ* en el 2005. Los estudios de extensión no evidencian enfermedad a distancia, por lo que se realiza histerectomía radical de rescate dos meses después, con hallazgo intraoperatorio de tejido fibroso posradioterapia, un tumor de ovario izquierdo multinodular blanquecino de 7x4x5 cm y un nódulo en el labio posterior del cérvix con reporte histopatológico de metástasis de carcinoma folicular moderadamente diferenciado de tejido tiroideo en ovario izquierdo y cérvix posterior, cúpula vaginal libre de neoplasia, cérvix con atrofia epitelial y denudación extensa del endocérvix, miometrio y parametrio libres de neoplasia y ovario derecho atrófico.

De acuerdo con este diagnóstico histológico, se reintrogra y explora a la paciente, encontrando los siguientes datos clínicos de hipertiroidismo: pérdida de peso, temblor, insomnio e intolerancia al calor; al examen físico ligero exoftalmos bilateral y tiroides con crecimiento difuso y nodular. El perfil tiroideo realizado inicialmente muestra Hormona Estimulante de Tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) con valor de cero, Triyodotironina (T<sub>3</sub>), Tiroxina (T<sub>4</sub>) y tiroxina libre elevadas (**tabla 3**). El ultrasonido de cuello realizado un mes después de la cirugía se encontró con alteraciones en el lóbulo tiroideo izquierdo por bordes irregulares, e imágenes ovaladas hipocogénicas predominando una de 10x6 mm. Gammagrama tiroideo con defecto en polo inferior del lóbulo izquierdo, y una zona esférica en la porción central del lóbulo derecho que concentra la mayor cantidad del radioisótopo, reportado como bocio multinodular, por estas alteraciones fue tratada por endocrinología con tiamazol y propranolol, con respuesta clínica satisfactoria y con regresión de T<sub>3</sub> y tiroxina libre a rangos normales. La

TSH también se encontró en valores normales (**tabla 3**). Se programó para tiroidectomía, no obstante, por alteraciones metabólicas e hipertensión persistente se difiere la misma hasta el segundo trimestre de 2006 realizándose una tiroidectomía radical con reporte histopatológico: *carcinoma papilar con patrón folicular multifocal*. Ante la presencia de hipotiroidismo subclínico se inicia terapia de supresión con levotiroxina, la cual lleva adecuadamente y manteniéndose eutiroides. Durante su vigilancia, se diagnostica carcinoma *in situ* en cúpula vaginal por citología exfoliativa, confirmándose por biopsia que reporta cáncer epidermoide *in situ* el 9 de julio de 2007, por lo que se realizó en diciembre de 2007 resección amplia de vagina con reporte histopatológico de carcinoma *in situ*.

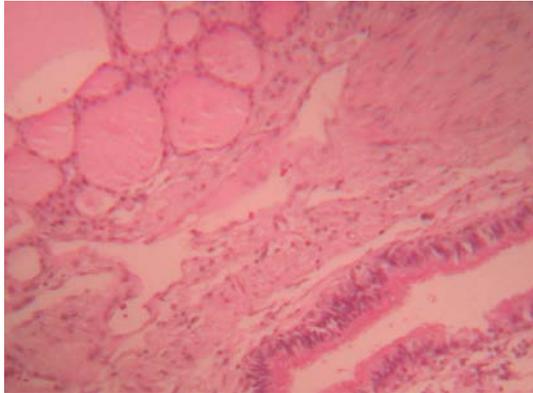
#### ▷ HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Para estudio transoperatorio se recibe ovario izquierdo multinodular de color blanco amarillento que pesa 65 g y mide 7x4x5 cm, la salpinge correspondiente mide 5x0.3 cm. Al corte se observan dos cavidades quísticas. La menor mide 3 cm de diámetro y la mayor 4 cm, con salida de material mucoso grisáceo de la primera y de un material amarillento de la cavidad mayor de aspecto gredáceo. La superficie interior es lisa y de color blanco grisáceo. Por separado etiquetado como biopsia de nódulo de cérvix posterior se reciben tres fragmentos tisulares, irregulares de color amarillo rojizo, miden 1x0.5x0.3 cm cada uno. Son de consistencia media, al corte muestran pequeños nódulos grisáceos.

Al microscopio en ambos órganos se observan grupos de folículos tiroideos de diferentes tamaños, revestidos

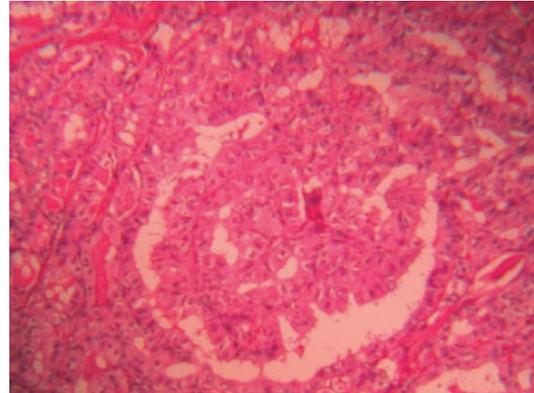
**Imagen 2.**

Metástasis cervicales de carcinoma tiroideo, la flecha identifica epitelio cilíndrico ciliado de endocérnix (HE (4x))



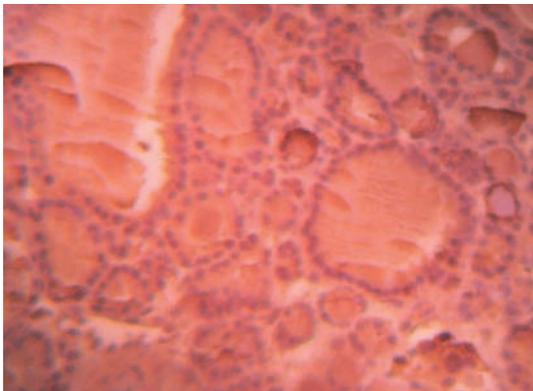
**Imagen 4.**

Carcinoma papilar de tiroides de nódulo tiroideo derecho. HE(4x)



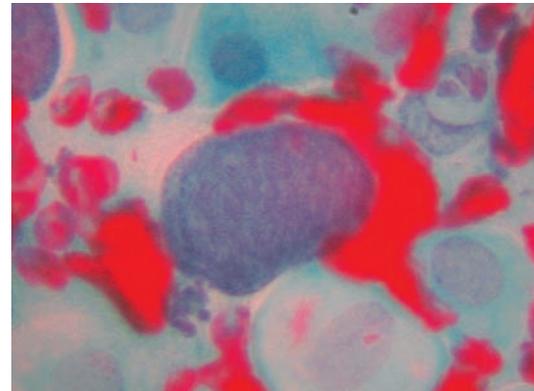
**Imagen 3.**

Tejido tiroideo metastásico a ovario, positivo a tiroglobulina. HE (10x)



**Imagen 5.**

Tejido torideo metastásico a ovario positivo a tiroglobulina. (10x)



por epitelio cilíndrico bajo con núcleos con discreto pleomorfismo, algunos de los cuales poseen cromatina granular, se diagnostica como metástasis de carcinoma folicular tiroideo a ovario y labio posterior de cérvix.

Los cortes definitivos demuestran invasión cervical profunda, se observa neoplasia cerca del epitelio endocervical (**imagen 2**). Se realiza inmunohistoquímica y ambas metástasis son intensamente positivas a tiroglobulina (**imagen 3**).

Ocho meses después, se recibe producto de tiroidectomía total de espécimen quirúrgico que mide 7x4x2 cm de superficie lobulada, de color rojizo, consistencia media, al corte de aspecto esponjoso de color rojizo con pequeñas zonas de color blanquecino y de consistencia más firme. Durante el estudio microscópi-

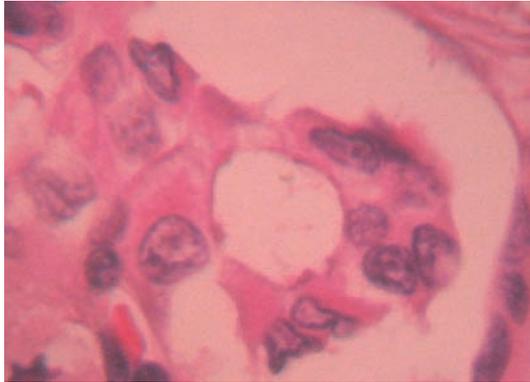
co se detecta neoplasia maligna constituida por papilas de tejido fibroconectivo vascular revestidas por epitelio cilíndrico bajo con núcleos “vacíos”. El diagnóstico fue de un carcinoma papilar tiroideo en nódulo de lóbulo derecho (**imágenes 4 y 5**). Un año después en los controles citológicos de cúpula vaginal se descubre una neoplasia escamosa intraepitelial (*in situ*) de la cúpula vaginal (**imagen 6**), por lo que nueve meses después es sometida a resección amplia de vagina corroborándose el diagnóstico.

▷ **DISCUSIÓN**

Los sitios más frecuentes de metástasis de los carcinomas bien diferenciados de tiroides son los ganglios linfáticos, pulmón y hueso. Se han reportado casos de metástasis a piel, mama, riñón y suprarrenales,<sup>8,9</sup> sin embargo, solamente

**Imagen 6.**

Célula neoplásica de carcinoma in situ en frotis de cúpula vaginal. HE (40x)



tres casos de metástasis ováricas han sido descritos en la literatura mundial, en una búsqueda detallada que realizamos en la base de datos del Centro Nacional para Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos. Cuando las metástasis ováricas se desarrollan de una manera silente, sus manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas, o si se detectan, pueden confundirse con las de tumores primarios del ovario.<sup>10</sup> En las metástasis de tumores epiteliales, las dificultades diagnósticas suelen ser mayores por la similitud histológica con los tumores primarios del epitelio superficial y del *struma ovarii*. Entre éstos podemos encontrar a los *struma ovarii* que son teratomas maduros ováricos en los cuales el tejido tiroideo se encuentra presente; pueden además sufrir transformación maligna de forma esporádica. Mientras 15% de los teratomas contiene tejido tiroideo, el *struma ovarii* sólo puede ser diagnosticado si el mismo es predominante (0,8-3% de los teratomas ováricos).<sup>11,12</sup> Típicamente los *struma ovarii* forman parte de teratomas quísticos, pero también se pueden presentar anexados a tumores carcinoideos, cistoadenomas mucinosos o tumores de Brenner.<sup>13</sup> Son generalmente no funcionales y solamente 8% de los pacientes presentan datos de hipertiroidismo, que resulta de la activación autónoma del tejido tiroideo presente.<sup>12</sup>

En estos casos la ayuda de la inmunohistoquímica (IHQ), tiroglobulina y el factor nuclear de transcripción tiroidea (TTF-1) que inmunomarca en las células normales y neoplásicas de los folículos tiroideos<sup>10</sup> es de utilidad para hacer un diagnóstico preciso que permita tomar las decisiones terapéuticas adecuadas.

Young y cols., presentan un caso de metástasis ováricas con origen en un carcinoma folicular de tiroides, doce años posterior a una tiroidectomía parcial, las cuales aparentaron ser un *struma ovarii*, que fue descartado debido a la falta de evidencia para comprobar el origen teratómico, y los antecedentes de carcinoma folicular tiroideo.<sup>5</sup> Logani describe un caso de metástasis ováricas con origen en un carcinoma papilar de tiroides, 11 años después de haber realizado el diagnóstico inicial y la tiroidectomía total.<sup>6</sup> El diagnóstico de las metástasis se realizó mediante la monitorización de tiroglobulina (Tg), la cual se encontró elevada, y captación de I 131 por parte del tumor ovárico encontrado, en conjunto con la morfología característica de carcinoma papilar tiroideo encontrado en el mismo. Brogioni<sup>7</sup> reporta el caso de una paciente de 38 años, con cáncer papilar de tiroides asociado con tiroiditis autoinmune, a la cual se le había realizado una tiroidectomía total y disección cervical derecha de ganglios linfáticos, documentando metástasis en cuatro ganglios disecados, y desarrollando metástasis ováricas bilaterales siete años después del diagnóstico inicial. En el intervalo entre el diagnóstico inicial y el de las metástasis ováricas, también se le detectaron metástasis en mediastino y en ambos pulmones. En dicho caso, el diagnóstico de metástasis ováricas de origen tiroideo se realizó debido a la falta de tejido tiroideo normal y componentes teratógenos en las tumoraciones ováricas, como quiste dermoide, además de la presencia concomitante de carcinoma papilar tiroideo con alto potencial metastásico.

A diferencia de estos casos en los cuales las metástasis ováricas de origen tiroideo se suscitaron años después del diagnóstico y tratamiento inicial, en nuestro caso, el hallazgo de las metástasis se realizó de forma fortuita durante el procedimiento quirúrgico que se realizaba a la paciente para dar tratamiento a un carcinoma cervicouterino recurrente, por lo que no logramos cuantificar previo a la cirugía los niveles de tiroglobulina y otros marcadores que nos hicieran sospechar un carcinoma papilar tiroideo como tumor primario. Posteriormente se documentó lesión sospechosa en tiroides por ultrasonido y gammagrama, clínicamente sólo se encontraron discretos datos de hipertiroidismo, por lo que se sometió a la paciente a tiroidectomía total, en la cual se confirmó carcinoma papilar de tiroides, como segundo tumor primario.

Otro dato de interés en la evolución del caso, después del diagnóstico de carcinoma tiroideo metastásico, es la presencia de carcinoma *in situ* en cúpula vaginal trece años después de haber recibido radioterapia y braquiterapia por un cáncer cervicouterino invasor. No se encontró relación histopatológica entre la enfermedad tiroidea metastásica de ovario con la presencia de carcinoma *in*

*situ* en vagina, la primera como ya se mencionó fue un carcinoma metastásico de tiroides, confirmándose con la tiroidectomía y el segundo, un carcinoma epidermoide *in situ*, confirmándose también con la resección amplia de vagina.

Podemos concluir que las metástasis ováricas y cervicales de un carcinoma tiroideo son verdaderamente extraordinarias.

### Bibliografía

1. Ore J, Otarola M. Patología maligna tiroidea. Anales de la Facultad de Medicina. Lima, Perú. 2004;65:36-41.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. 03 RHNM. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Secretaría de Salud. México, 2003.
4. Varghese BT, Mathews A. Case report unusual metastasis of papillary thyroid carcinoma to larynx and hypopharynx a case report. *World Journal of Surgical Oncology* 2003.
5. Young R, Jackson A, Wells M. Ovarian metastasis from thyroid carcinoma 12 years after partial thyroidectomy mimicking struma ovarii: report of a case. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:181-185.
6. Logani S, Baloch ZM, Snyder PH, Winstein R, Livolsi VA. Cystic ovarian metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 2001;11:1073-1075.
7. Brogioni S, Viacava P, Tomisti L et al. A special case of bilateral ovarian metastases in a woman with papillary carcinoma of the thyroid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:397-400.
8. Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med* 2005;352.
9. Koutkia P, Safer JD. Adrenal metastasis secondary to papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11:1077-9.
10. García-Tamayo J, Blasco-Olaetxea E, Molina J, Méndez V, Sabatino MT. Inmunohistoquímica diagnóstica en metástasis ováricas. *Vitae Academia Biomédica Digital. Facultad de Medicina Venezuela. Enero-Marzo 2007;30.* <http://www.bioline.org.br/pdf/va07005>
11. Osmanagoglu MA, Bozkaya H, Reis A. Malignant struma ovarii: A case report and review of the literature. *Indian J Med Sci* 2004;58:206-10.
12. Christos Papanikolaou, Konstantinos et al. **Struma Ovarii**. *The Internet Journal of Surgery* 2007;9:2.
13. Alfie Cohen I, Castillo Aguilar E, Sereno Gomez B, Martinez Rodriguez O. Struma ovarii: A variety of monodermic teratoma of the ovary. Report of 8 cases. *Ginecología y obstetricia de México* 1999;67:153-157.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Las instrucciones para someter su manuscrito pueden ser vistas 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, etcétera, 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 (21.5 x 29.7 cm) 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

- Figurarán 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 x 12 y 10 x 18 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. **Gaceta Mexicana de Oncología.** Instrucciones para autores.