

Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías Presidente

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Vicenresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Dra. Sandra Sánchez Félix Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García Dra Laura Torrecillas Torres Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Conseieros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos Dr. Rolando Ocampo Le Roval

Asistentes editoriales

www.smeo.org.mx

Norma Angélica Montañez B. Guadalupe Palacios Viveros

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

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de

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



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

Septiembre - Octubre 2010, Vol. 9, Núm. 5

GACETA MEXICANA DE ONCOLOG

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos v Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",

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

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR **DEL CUETO**

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología molecular

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cabeza v cuello

DR. ERICK SANTAMARIA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES Colposcopia

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS Coordinador de Consensos

DRA. ARGELIA LARA SOLARES

Cuidados paliativos

DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO

Editora Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ Editor Revista AlO

DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO

Endoscopia

DR. PEDRO RIZO RÍOS

Foidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Fármaco-vigilancia

DRA. SILVIA VIDAL

Genética

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Ginecología

DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR

Inmunología

DR. LUIS MEILLON

Leucemias agudas y crónicas

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA **CALVO**

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA Metodología y estadística

DR. JORGE VELA

Mieloma Múltinle

DRA. VANESA FUCHS

Nutrición

DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

Oncología Médica DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN

Página Web DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ Piel v melanoma

DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA

RODRÍGUEZ Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Relaciones Públicas

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Sesiones académicas DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía computarizada

DR. JAVIER KELLY GARCÍA Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

Tumores mamarios

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN Tumores neuroendocrinos

DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ Tumores urológicos

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 9, No. 5, septiembre-octubre, es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma. Insurgentes Sur 1388 Píso 8 Col. Actipan, Delegación Benito Juárez, C.P. 03230, Tel. 5224 4920, www.elsevier.es. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Titulo No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808 ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IMO9-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza No. 100 Col. Zacahuizco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir el 29 de octubre de 2010 con un tiraje de 1,200 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del derecho de Autor. Suscripción anual en México \$1,350.00. Para otros países US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigins a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan No. 59-PH. Col. Roma Sur. 06760 México. D.F. Tels. 5574-1454 y 5574-0706, fax: 5584-1273. Índices en los que aparece esta revista: ARTEMISA (Articulos Editados en México sobre información en Salud) y LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. En Internet, compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) y Periódica-Unam

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents		Contenido	
Editorial		Editorial	
The medical oncologist current image Dra. Aura Erazo Valle S.	185	Imagen del oncólogo médico actual Dra. Aura Erazo Valle S.	185
Original articles		Artículo original	
HPV detection in patients with atypical squamous cells diagnosis in a Mexican population. Comparison of HC2 and PCR tests Sotelo-Regil Hallmann Rita, et al.	187	Detección de VPH en pacientes con diag- nóstico de células escamosas atípicas en una población mexicana. Comparación entre las pruebas HC2 y PCR Sotelo-Regil Hallmann Rita, et al.	187
Total pelvic exenteration in gynecologic cancer. Analysis of prognosis factors and surgical results in the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre of ISSSTE Tenorio-Torres Juan Alberto, et al.	193	Exenteración pélvica total en cáncer gine- cológico. Análisis de factores pronóstico y resultados quirúrgicos en el Centro Médi- co Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE Tenorio-Torres Juan Alberto, et al.	193
Rhabdomyosarcoma, 7 years experience at the National Institute of Pediatrics Figueroa-Carbajal José de Jesús, <i>et al.</i>	198	Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría Figueroa-Carbajal José de Jesús, et al.	198
Review article		Artículo de revisión	
Degenetalization, sexuality and cancer Olmeda-García Beatriz, <i>et al.</i>	208	Desgenitalización, sexualidad y cáncer Olmeda-García Beatriz, et al.	208
The role of chemotherapy in hormone receptor positive advanced breast cancer H Barrios Carlos	215	El papel de la quimioterapia en cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo H Barrios Carlos	215

Contents

Erlotinib vs. Gefitinib in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: An indirect comparison of efficacy

Rivera Fernando Carlos, et al.

Clinical case

Benign metastasizing leiomyomatosis: case report and literature review

Cruz-Benitez Luis, et al.

Literature review

Presentation of the book: Fundamentals of 237 Oncology

Dr. Quezada-Adame Ismael

Contenido

Erlotinib vs. gefitinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico; una comparación indirecta de eficacia 222

231

237

Carlos-Rivera F, et al.

Caso clínico

Leiomiomatosis benigna metastatizante; informe de un caso y revisión de la bibliografía

Cruz-Benitez Luis, et al.

Revisión de la literatura

Presentación del libro: Fundamentos de Oncología

Dr. Quezada-Adame Ismael

Imagen del oncólogo médico actual

The medical oncologist current image

Dra. Aura Erazo Valle S.

a oncología médica es una especialidad incluida en la medicina interna, la cual aplica, entre muchas cosas, tratamientos con medicamentos oncológicos, hormonas, agentes biológicos; sin embargo, el papel del oncólogo médico va más allá de prescribir medicamentos para tratar el cáncer y de cuidar a los pacientes ya sea desde el momento del diagnóstico o durante el curso de su enfermedad hasta la sobrevida o muerte; también debe de ejercer tareas educativas para los médicos en formación, para el paciente y sus allegados acerca de las diferentes formas de cáncer, estadios y su desarrollo; también debe de discutir y hacer recomendaciones a los pacientes, realizar una vigilancia estrecha de uno o varios tratamientos durante la enfermedad, trabajar y -al lado del paciente- elaborar estrategias con el objeto de mejorar la calidad de vida así como el manejo de los síntomas y del dolor. Esta especialidad es una de las áreas de la medicina que más cambios ha tenido en la última década; el desarrollo de la biología molecular ha contribuido considerablemente a desarrollar terapias blanco así como ha facilitado la elección de tratamientos y definir pronósticos a través de la determinación de factores específicos.

El avance tecnológico en la comunicación e información, permiten un acceso más amplio a los datos publicados de tal manera que la cantidad de información que tiene que discernir y analizar es basta por lo que el buen juicio del oncólogo médico se pone a prueba día con día para lo cual la denominada *Medicina basada en la*

evidencia se ha incorporado como una herramienta que le permite al clínico realizar con sistematización este análisis filtrando la información publicada para utilizar sólo los datos relevantes y pertinentes para su práctica médica específica.

Así, el oncólogo médico contemporáneo no sólo debe ser capaz de proporcionar una asistencia médica total y especializada a los enfermos de cáncer, viendo al paciente como un individuo integral haciendo un análisis clínico de su situación mediante una exhaustiva evaluación clínica y a través de ella elaborar un diagnóstico y razonar los diferentes alternativas diagnósticas todo ello apoyándose en un concienzudo análisis de los exámenes y estudios disponibles.

El oncólogo en los albores del siglo XXI debe estar consciente del creciente costo de los servicios médicos y saber emplear de forma racional y eficiente los recursos diagnósticos y terapéuticos basándose en criterios estadísticos, epidemiológicos y económicos.

Debe aplicarse en la -actualmente descuidada- relación médico-paciente. Es imperativo que el oncólogo clínico, más que nadie, tenga un manejo experto de los aspectos de la psicología de esta relación y de las habilidades de comunicación relacionadas, debe ser capaz de relacionarse apropiadamente con enfermos, familiares y compañeros de trabajo para aplicar los principios éticos de la práctica asistencial. El oncólogo clínico debe conocer los principios fundamentales de la tanatología y saber aplicarlos. Una de las actividades más importantes de este especialista es la investigación; no se concibe un trabajo en la clínica de oncología sin su respectiva contribución al conocimiento fundamentado en el análisis de datos y la experiencia normada con modelos de estudio. Por lo que debe conocer perfectamente las partes y estructura de un protocolo y los diferentes modelos de estudio; también debe conocer también las bases de la bioestadística y manejar al menos un programa computacional sobre esto.

El oncólogo debe conocer mejor que nadie los fundamentos éticos de la investigación clínica. Se debe contar con una redacción adecuada del escrito médico basándose en buenos hábitos de lectura y escritura, así como en lo relacionado con la medicina basada en la experiencia.

La docencia es otra área relevante de la práctica de la oncología clínica; el conocimiento del inglés médico de manera fluida permitirá al oncólogo el asistir a congresos internacionales a escuchar opiniones y datos recientes así como a presentar sus propios hallazgos. La literatura más reciente está publicada en inglés; sin un dominio de este idioma, la actualización en el tema está limitada. El oncólogo debe conocer los principios de la enseñanza-aprendizaje y lo relacionado con realizar presentaciones efectivas para poder compartir sus conocimientos con colegas y personal en formación. Debe conocer los elementos de la difusión médica al público general para poder realizar tareas de enseñanza para la prevención y detección oportuna. Las habilidades de comunicación

de este especialista deben ser muy importantes para que pueda hacerse comprender por cualquier tipo de persona.

Finalmente, el oncólogo clínico debe saber cuidar tanto su salud física como la mental e intelectual. La prevención del síndrome de *burnout* es una prioridad para todo el personal médico que tiene altos grados de responsabilidad y trato con pacientes, familiares y compañeros. Tener intereses alternos a la medicina, gusto por la lectura de literatura general, apreciación por las artes y, sobre todo, la humildad tan necesaria para comprender que la vida es corta y el conocimiento incesante y cambiante, es un punto básico para ser un buen oncólogo clínico en nuestros días.

Considero que definir como "un profesionista científicamente humanístico" debe ser el adjetivo que mejor califique al oncólogo médico.

BIBLIOGRAFÍA

- Tuca A, Schröder M, Novellas A. Cuidados paliativos en oncología. Anuario de Psicología 1998;29(4):35.54.
- Maynard A. Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. Lancet 1997;349:126-8.
- Bronchud MH, Foote MA, Giaccone G, et al. Principles of molecular oncology. 3rd Ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.pp.1-43.

Coordinadora de Oncología CMN "20 de Noviembre", ISSSTE Oficina de Servicio de Coordinación Modulares 2º Piso Tel. 5200 5003 ext. 14256 / 14258

HPV detection in patients with atypical squamous cells diagnosis in a Mexican population. Comparison of HC2 and PCR tests

Detección de VPH en pacientes con diagnóstico de células escamosas atípicas en una población mexicana.

Comparación entre las pruebas HC2 y PCR

Sotelo-Regil Hallmann Rita,¹ Lizano-Soberón Marcela,² Carrillo-García Adela,² Saldaña-Santamaría Itzel,¹ García-Carrancá Alejandro,² Ibarra-del Río Margarita,¹ Flores-Hernández Lorena¹

▶ ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the cytomorphological criteria used in the diagnosis of ASC at the National Cancer Institute in Mexico City correlate with HPV DNA positive tests.

Methods: Cervical samples from 100 patients with a previous diagnosis of ASC were processed for molecular biology studies by means of HC2 and PCR. Kappa agreement was calculated between the two diagnostic methods

Results: Sixty percent of patients were negative for both tests, 19% were positive for both tests, and 21% exhibited discrepancies. *Kappa* value was 0.502 (50.2%) of agreement between the two methods. In one-year follow-up studies, ten patients showed SIL or carcinoma, being 7 of them positive to HR-HPV.

Conclusions: ASC is over diagnosed by cytological criteria. Even though a small percentage of cases may escape from detection, molecular biology HPV tests in all patients with a cytological report of ASC may be helpful to detect progressive lesions.

▶ RESUMEN

Objetivo: Evaluar si los criterios citomorfológicos utilizados en el diagnóstico citológico de ASC en el Instituto Nacional de Cancerología, México, correlacionan con pruebas positivas para la detección de DNA de virus del papiloma humano.

Métodos: Se seleccionaron 100 muestras de pacientes con diagnóstico citológico de ASC las cuales se procesaron para estudios biomoleculares (CH2 y PCR). Se calculó la concordancia Kappa entre los dos métodos diagnósticos.

Resultados: Fueron negativas para ambas pruebas 60% de las pacientes; fueron positivas para ambas pruebas 19% y mostraron discrepancia 21%. El valor Kappa fue 0.502 (50.2%) de concordancia entre los dos métodos diagnósticos. En un año de seguimiento, 10 pacientes desarrollaron LIE o carcinoma, siete de ellas fueron positivas a virus de alto riesgo.

Conclusiones: La entidad ASC está sobre diagnosticada con los criterios citológicos. Aunque un porcentaje pequeño de los casos puede escapar la detección, la biología molecular con pruebas para detectar VPH en pacientes con diagnóstico de ASC es útil en la detección de lesiones progresivas.

1Departamento de Citopatología, Instituto Nacional de Cancerología, México

2Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología, México and Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondence: Dra. Rita Sotelo Regil Hallmann. Av. San Fernando N° 22. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 Mexico, D.F. Mexico. Telephone/fax: 5628 0468. E-mail: rsotelo24@hotmail.com

Key words: Cervical cancer, ASC, HPV, HC2, PCR, Mexico.

Palabras clave: Cáncer cervical, ASC, HPV, HC2, PCR, México.

▶ Introduction

Cancer of the uterine cervix affects nearly 500 000 women worldwide; Mexico has one of the highest incidence $(40 \times 100\ 000\ females)^2$ and mortality rates $(17 \times 100\ 000\ inhabitants)$ for this type of cancer. It has been demonstrated that more than 90% of cervical carcinomas are associated with persistent infections of oncogenic genotypes of the human papillomavirus (HPV), mainly types 16 and 18.4

Despite that intensive early-detection campaigns have been conducted in Mexico for more than 30 years,³ it has not been possible to diminish the incidence or mortality of this disease since the sensitivity of conventional cytology is low (50–60%).²

In order to increase the sensitivity of screening methods, new ancillary techniques have been implemented at a national level in Mexico. Among these are liquid-based cytology and molecular biology tests.

Hybrid capture test (HC2), which detects 13 of the most frequent genotypes of the high-risk HPV virus, is the molecular biology test accepted by the Federal Drug Administration (FDA) since the year 2003.^{5,6} This study has the following indications: a) patients with a cytological diagnosis of atypical squamous cells (ASC); b) post-treatment follow-up; and c) as a support of cytological cervical screening in women over 30 years of age.² Several studies have also included polymerase chain reaction (PCR) HPV diagnosis as a reinforcement of HC2 test, due to its high sensitivity.^{2,5,7,8}

The first indication to perform these tests is a cytological interpretation of ASC. This term was introduced by the Bethesda System of Reporting Cervical Cytology in 1988⁹ and modified in 2001.¹⁰

In the U.S.A. this diagnosis is reported in nearly two million women annually,⁵ and in the National Cancer Institute in Mexico City, in 1–1.5% of reviewed cytologies.¹¹ The term ASC refers to borderline lesions that surpass the reactive processes but that do not bring together the requirements for diagnosis of a low-grade intraepithelial lesion that requires strict follow-up.

Cytomorphological criteria for diagnosing ASC are well established, but are subjective. ¹⁰ Therefore, an overdiagnosis of this entity predominates, with the consequent increase in colposcopy studies, and unnecessary treatments with excessive costs. ¹²

The objective of the present work was to evaluate whether cytomorphological criteria used in diagnosis of ASC at the National Cancer Institute of Mexico correlate with the presence of high-risk HPV types, justifying thus the performance of molecular biology tests (HC2 and/or PCR) for follow-up of only positive cases.

▶ Methods

This study included 100 patients selected with a cytological report of ASC. This diagnosis was performed with conventional cytology applied to patients assisting to the Gynecological Department of the National Cancer Institute of Mexico from 2007–2008. Patients signed a letter of informed consent. Exclusion criteria included the following: refusal to participate in the study and insufficient sample amount for molecular diagnosis. A prospective, observational, and transversal study was conducted. We considered the following as risk factors: age; number of sexual partners, and age of first sexual intercourse (FSI).

Patients diagnosed with ASC were required for a new sample for molecular biology studies: HC2, and PCR.

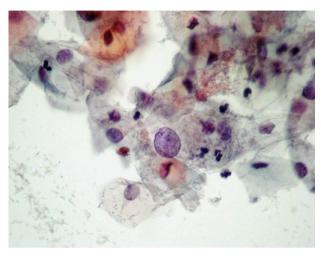
Initial conventional cytology was carried out with an Ayre spatula and cervical brush from exocervix and transformation zone. The sample was fixed with 96% alcohol and stained according to the Papanicolaou technique. For HC2 and PCR tests, samples were taken with a cervical brush and fixed in STM Digene Liquid and 1 ml Lysis buffer (Tris-HCl 10 mmol/L pH 8.0, EDTA 0.1 mol/L pH 8-0, SDS 0.5%, Proteinase K 200 $\mu g/mL$, RNase A 20 $\mu g/mL$), respectively.

Initial ASC diagnosis was made during routine laboratory work with conventional cytology samples stained with the Papanicolaou technique, screened by a senior cytotechnologist, and reviewed by an experienced cytopathologist.

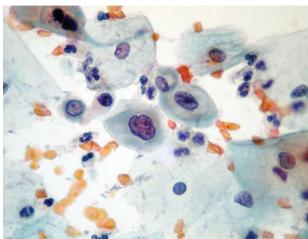
Figure 1.

ASC diagnosis: **a)** Papanicolaou staining: altered intermediate cell with nuclear growth 2.5–3 times the size of the nucleus of a normal intermediate cell (400x). **b)** Papanicolaou staining: altered deep cell, with slight growth and nuclear irregularity, slight hyperchromatism (400x).

P



В



The cytological diagnostic criteria were uniform according to the Bethesda System of Reporting Cervical Cytology 2001¹⁰ guidelines, which state that an ASC should show an increase in nuclear size of 2.5–3 times related to the nucleus of normal intermediate cells, slight irregularity in the nuclear contour and a slight change in the chromatin pattern (**Figures 1a, b**).

HPV DNA detection by the HC2 method (Digene Co., Gaithersburg, MD, USA) comprises a single stranded DNA hybridized with RNA probes directed to high- and intermediate-risk viruses (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68), and a chemioluminiscent detection of the signal. PCR is an enzymatic amplification of DNA that allows the detection of very low levels of DNA copies through an exponential amplification of a selected region. For HPV detection samples were digested with 1 mL of lysis buffer at 55 °C for 3 h. DNA was extracted with phenol/chloroform precipitations as described by Sambrook et al. 13 As extended DNA quality control DNA was amplified for ß-globin gene (PCO4/ GH2O) under conditions described by Resnick et al.14 Samples were later submitted to HPV amplification with three sets of the following universal primers recognizing distinct size fragments of L1 gene: L1C1/L1C2, MY09/ MY11, and GP5/GP6. 15,16 DNA extracted from CaSkiand Hela-HPV positive cell lines were used as positive controls. Each amplification reaction was carried out in a 20-µl volume containing 2 mM dNTPs, 0.5 U de Amplitaq Gold DNA polymerase, 1.5-3.0 mM of MgCl₂, buffer 10X, 10 pM of each oligonucleotide, and water. Temperatures of denaturation, alignment, and extension depended on the oligonucleotide set employed. HPV PCR products were electrophoresed in a 1.2% agarose gel and visualized by ethidium bromide staining. HPV typing was carried out by direct sequencing of PCR products by means of the BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). The resulting sequences were analyzed in BLAST data bank for comparison with known HPV sequences.

Kappa agreement between the two tests (HC2/PCR) was calculated. ¹⁷ Cytological diagnosis data (ASC) and positivity for HC2 and PCR tests were correlated with clinicopathological variables analyzed. Patient follow-up was carried out at least for one year.

⊳ Results

Age of the 100 patients included in this study ranged between 18 to 80 years, with a mean of 43 years and a median of 46 years. Descriptive values of the studied variables according to its relation with presence or absence of HPV, were analyzed. Risk factors for developing squamous intraepithelial lesions (SIL) and/or carcinoma considered in this study were the following: age, number of sexual partners, and age at first sexual intercourse. Forty one patients (41%) declared one sexual partner. First sexual intercourse was declared in a range between 11–49 years, with an average age of 27 years and a

Table 1.Comparison of HPV detection by HC2 assay and PCR in patients with ASC diagnosis. No. of samples with the following results

HC2-/	HC2 +/	HC2+/	HC2-/	Total	Total
PCR-	PCR+	PCR-	PCR +	PCR+	HC2+
60	19	5	16	35	

⁺ positive assay result

Kappa: 0.502, p < 0.0001

median age of 20 years. Variables were analyzed in order to find any association with HPV positivity. Neither of the variables showed any significant association, including declared number of sexual partners.

Table 1 shows a comparative analysis of HC2 and PCR for HPV DNA detection. A total of 40% of the patients were HPV positive by any assay. Particularly, the PCR assay detected 35 HPV positive cases, while HC2 test detected 24 positive cases. 19% of the samples resulted HPV positive for both tests, as 60% were negative for both test. Meanwhile, 21% had a discordant result (16% were only positive for PCR amplification; and 5% were only positive by HC2). Kappa value was 0.502 (IC 95% 0.313-0.691) with 50.2% of agreement between the two methods, which was greater than that expected by chance; hence the interpretation was a moderate agreement, and the significance level was p < 0.0001, with 95% confidence intervals of 0.313-0.691.

Viral genotypes were identified by direct sequencing of PCR products. Correlations with HC2 findings are shown in **Table 2**. Cases with viral genotypes 11, 62, 81, and 102 were found negative in CH2 test, which is explained by the fact that these viral types are not included among the 13 genotypes detected by this method. Nevertheless, two cases positive to HPV53, one to HPV66, and one to HPV82, tested positive also for CH2 even though these viral types are neither included in the genotypes detected by HC2 test.

Clinical or histopathological data of patients with one-year follow-up is shown in **Table 3**. Most of the patients continued asymptomatic (90/100). Seven of them presented aceto-positive colposcopical lesions; ten, atrophic epithelia; and 4 patients presented nuclear enlargement due to chemo (QT)- or radiotherapy (Rt). The most important observation was that obtained for 10 cases that developed SIL (squamous intraepithelial lesion) or cervical carcinoma in one-year follow-up. In **Table 4** are disclosed the histopathological diagnosis of these ten cases and their correlation with HPV results. Seven cases resulted positive for high-risk HPV types, as classified by

Table 2. Identification of viral genotypes by PCR test and correlation with HC2 in patients with a cytological diagnosis of ASC.

	1	1
HPV Genotype ^a /number of cases	HC2+	HC2-
11*/1	0	1
16 / 7	3	4
18/3	1	2
31/3	3	0
39 / 1	1	0
51 / 4	3	1
52 / 2	0	2
53*/3	2	1
56 / 1	1	0
58/3	3	0
62*/2	0	2
66* / 1	1	0
81*/1	0	1
82*/1	1	0
102*/ 1	0	1
Total	19	15

^aHPV genotypes were identified by direct sequencing of PCR products.

de Villiers *et al*,¹⁸ (HPV types 53, 16, 52, 51, 18, and 58), from which only four were detected by HC2. However, three precursor lesions: one cervical intraepithelial lesion (CIN-1), one vaginal intraepithelial lesion (VIEL-1); and one CIN-2 resulted HPV negative by both tests.

▶ Discussion

In cervical cytology screening, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) is an equivocal category assigned to specimens with morphologic changes suggestive of cervical intraepithelial neoplasia but which may also represent non-neoplastic conditions of various causes.^{5,9,10} Therefore, it is a borderline lesion that requires strict follow-up. Cytological diagnostic parameters for this entity are subjective and if interpretation is incorrect, it can give rise to an over or under diagnosis with the consequent expensive follow-up and patient miss-treatment. In the USA, two million women are diagnosed with ASC annually.5 The cost of followup and overtreatment of these patients is very high. Kulansingam and colleagues¹² report that performing a colposcopy in every women with a cytological diagnosis of ASC is more expensive than performing it exclusively in women with cytological diagnosis of ASC and HPV-DNA positive test (\$20 370 vs. \$3117dollars (USD) / HSIL diagnosed case).

⁻ negative assay result

^{*}HPV genotypes reported undetected by HC2 test.

Table 3.Histopathological diagnosis and follow-up of patients with an initial diagnosis of ASC.

Follow-up	Number of patients
SIL and/or carcinoma	10
Asymptomatic without aceto-positive lesion	69
Asymptomatic with aceto-positive lesion	7
Asymptomatic with atrophia	10
Asymptomatic with nuclear enlargement (Qt or RT Treated)	4
Total	100

SIL: Squamous intraepithelial lesion

Qt: chemotherapy

Rt: radiotherapy

Since quality assurance for the interpretation of ASC is important, international guidelines recommend that ASC diagnosis should correspond to no more than 5% of the laboratory cytological material, or that the ASC diagnosed cases should be no more than 2-3 times the number of SIL cases. 10 In such sense, is relevant to mention that at the cytopathology laboratory of the National Cancer Institute of Mexico, one to 1.5% of the studies (with a mean of 15 cases per month) are reported as ASC.¹¹ Nevertheless, it is clear that the ASC/SIL ratio as a measure of quality assurance may be an imperfect tool due to the subjective parameters used in the cytological diagnosis of ASC. Therefore, as other authors have proposed, 12,19 HPV DNA testing may be helpful to improve follow-up triage. Different authors cite that 34 to 50% of ASC diagnosed cases will be positive for highrisk HPV DNA.19,20

Lörincz et al⁵ mention the benefits of DNA HPV tests, since HC2 tested positive in 100% of HGSIL, compared with 84% of HGSIL detection by means of liquid-based cytology tests and 58% of conventional cytology tests. More recently, as reported in the ASC-US/Low-grade intraepithelial lesions study (ALTS), ¹⁹ HC2 sensitivity was 96.3% compared with 85.3% for liquid-based cytology.

Zahn *et al*⁶ consider that the combination of cervical cytology and DNA HPV tests is more sensitive for detecting HGSIL than any of the methods separately. These tests may reduce the diagnosis of invasive carcinomas in 90–92%, compared with 89% of conventional cytology, and may increase the negative predictive value up to 99–100%,² which would justify the extension of the screening interval to approximately five years.

It is important to be aware that HPV DNA results can differ depending on the techniques used. In this study

Table 4.Identification of viral genotypes in ten patients with an initial diagnosis of Atypical squamous cells (ASC) and histopathological diagnosis of CIN and/or carcinoma.

Cytological diagnosis	Histopathological diagnosis	PCR	HC2
ASC	CIN-3	53	-
ASC	Invasive cancer	16	-
ASC	CIN-3	52	-
ASC	Invasive cancer	51	+
ASC	CIN-3	18	+
ASC	CIN-2	-	-
ASC	CIN-1	58	+
ASC	CIN-1	-	-
ASC	CIN-2	16	+
ASC	VIEL-1	-	-

SIL: Squamous intraepithelial lesion

ASC: Atypical squamous cells

VIEL: Vaginal intraepithelial lesion.

we considered necessary to analyze if the morphological changes found in ASC diagnosed cases were associated to an HPV DNA positive test. We were also interested in comparing both tests, HC2 and PCR, for HPV detection in those samples.

Sixty four percent of cases in the Guo series⁸ and 40% in our study were positive for one or both tests performed (HC2 and PCR). Meanwhile, 60% of our cases resulted HPV DNA negative by the two methods employed. When comparing results obtained by both tests, we found a 21% of disagreement between HC2 and PCR tests. These data are similar to that shown by Cañadas *et al*,⁷ who also compare both tests obtaining a 16% of discordant results.

According to Meijer et al,⁴ patients who test negative for HPV DNA have a minimum risk of developing SIL and/or carcinoma (40–50% lesser risk in 5 years), suggesting the HC2 performance to conduct follow-up studies exclusively in patients positive for high-risk viral genotypes.

We found that HC2 technique detects a less number of positive cases (24 HPV DNA positive women) than those detected with PCR (35 HPV-positive women), as reported by Cañadas *et al.*⁷ This discrepancy can be attributed to a higher sensitivity of the PCR method, which can detect a very low number of viral copies. However, according to several authors, a very low number of copies may have no risk of progression.⁴

The five PCR- and HC2+ cases can be explained by cross-reactions with other genotypes, generally of low risk, which are not efficiently detected by the PCR oligonucleotides. Otherwise, failures in PCR amplifications due to deletions or sequence intra-type variations can also affect the PCR result, affording a false-negative.⁷

Is worth to mention that HPV-16 was the most prevalent genotype found in our study (20.6% of the HPV DNA positive cases), followed by HPV-51 (11.7%), and the third place with similar proportions were for HPV-18, -31, -53, and 58. Uncommon types as HPV-102, -82 and -81, were also found.

The 60% of HPV DNA negative may be over diagnosed ASC cases, as suggested by Meijer.⁴ Nevertheless, three precursor lesions detected at the one year followup, resulted negative for HPV by both tests. Two of the latter cases corresponded to low-grade SIL (CIN-1 and VIEL-1), which may have a low risk of progression.²¹ However, the third case was a high-grade SIL (CIN-2), which may mean a false negative of both HPV detection methods. When trying to explain the possible causes of ASC over diagnosis, we found that 10 women were in the fifth decade of life, with atrophic epithelia. These atrophic morphological changes may be miss-interpreted as ASC because cervical atrophy is frequently accompanied by exaggerated nuclear growths. Four percent of patients had been previously treated with radiotherapy (Rt) and/or chemotherapy (Qt), which also have been associated with nuclear growth. However, the majority of miss-diagnosed cases (69 patients) may correspond to borderline inflammatory lesions that possibly may need no follow-up.

Follow-up of HPV DNA positive patients is necessary. Different authors report that during 2 years, 60% of patients become HPV negative during this period and have no risk of developing SIL and/or carcinoma. Whereas according to different series, 10–36% of patients with a cytological diagnosis of ASC and positive for high-risk virus develop high grade SIL. 14,16

In conclusion, the percentage of diagnosis of ASC at the Department of Cytopathology at the National Cancer Institute of Mexico remains within the parameters accepted by the international literature. Nevertheless, only 40% of the cases included in this study were positive to HPV DNA, possibly meaning an over diagnosis of ASC in the majority of HPV negative cases. Seven of ten cases that in a one-year follow-up progressed to SIL or cervical cancer, were positive to high-risk HPV types. These results justify the performance of molecular biology tests, preferably both HC2 and PCR, in ASC diagnosed patients, to strictly follow-up those with HPV DNA positive results.

▶ ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by CONACyT grant 69875. We thank Dr. Sergio Ponce-de-Leon for statistical assistance.

REFERENCES

- Kirby TO, Huh WK, Partridge EE. Human papillomavirus triage of patients with atypical squamous cells of undetermined significance on cervical Papanicolaou smear. Ann Acad Med Singapore 2003; 32: 590-6.
- Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. Salud Pública Mex 2003; 45: S376-S387.
- Ochoa Carrillo FJ. Segundo consenso de patología del tracto genital inferior y colposcopía. Gac Mex Oncol 2006;5:85-6.
- Meijer CJLM, Berkof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 year and older. Int J Cancer 2009;124: 516-20.
- Lörincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 959-68.
- Zahan CM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct in primary screening: is it prime time? Editorial by the American College of Obstetricians and Gynecologists. Lippincott Williams and Wilkins. 2004; pp 617-8.
- Cañadas MP, Lloveras B, Lörincz A, et al. Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para el cáncer de cuello uterino. Salud Pública Mex 2006;48:373-8.
- Guo M, Lin CY, Gong Y, Cogdell DE, Zhang W, Lin E, et al. Human papilomavirus genotyping for the eight oncogenic types can improve specificity of HPV testing in women with mildly abnormal PAP results. Mod Pathol 2008;21:1037-43.
- National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Acta Cytol 1989;33:567-574.
- Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer. 2nd ed. 2004.
- Sotelo-Regil HR, Ibarra del Río M, Flores HL. Correlación citohistológica en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2006. Patología 2008:46:309-14.
- 12. Kulansingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, et al. Cost effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). J Natl Cancer Inst 2006; 98: 82-3.
- 13. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989:9.16
- Resnick R, Cornelissen M, Wright D, et al. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. J Natl Cancer Inst 1990;82:1477-84.
- Husnjak K, Gree M, Magdic L, Paveli K. Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. J Virol Methods 2000;88:125–34.
- Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Frías-Mendivil M, Solorza G, Lizano M. Utilidad en la combinación de oligonucleótidos universales para la detección del virus del papiloma humano en cáncer cervicouterino y lesiones premalignas. Salud Pública México 2004;46:7-15.
- Keksey J, Thompson D, Evans A. Methods in observational epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1986. pp 285-308.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of Papillomaviruses. Virol 2004;324:17-24.
- The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1383-92
- Feng J, Husain M. Outcomes of women with ASC-US interpretation and positive for high risk HPV DNA. A two-year follow up study in a single institution. Acta Cytol 2007;51:730-4.
- Koss LG, Melamed MR. Chapter 11: Squamous carcinoma of the uterine cervix and its precursors. pp 282-394. In: Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 2006. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins.

Exenteración pélvica total en cáncer ginecológico. Análisis de factores pronóstico y resultados quirúrgicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE

Total pelvic exenteration in gynecologic cancer. Analysis of prognosis factors and surgical results in the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre of ISSSTE

Tenorio-Torres Juan Alberto, Ortega-Meza Beatriz Arcelia, Cortés-Cárdenas Seir Alfonso

▶ RESUMEN

Introducción: La persistencia o recurrencia de cáncer cervico uterino en pacientes previamente tratadas tiene un pronóstico poco favorable. El tratamiento de rescate es quirúrgico y consiste en exenteración pélvica total si el tumor es central.

Objetivo: Identificar factores de riesgo y de mal pronóstico que influyen en la sobrevida de pacientes con recurrencia de cáncer ginecológico, tratadas con exenteración pélvica.

Métodos: Se revisaron los expedientes de las pacientes tratadas con exenteración pélvica en nuestro servicio, de enero de 2001 a diciembre de 2009.

Resultados: Fueron 19 pacientes sometidas a exenteración pélvica con una media de edad de 53 años, ocho con persistencia y 11 con recurrencia. El principal factor

▶ ABSTRACT

Background: Persistence or recurrence of carcinoma of the uterine cervix in previously treated patients has a poor prognosis. Rescue surgery is possible if there is central activity and it consists of pelvic exenteration.

Objective: To identify risk factors and poor prognosis associated factors that influence survival in patients with gynecologic cancer recurrence in which pelvic excenteration was performed.

Methods: Files from patients in which pelvic excenteration was performed in our service between January 2001 to December 2009.

Results: Pelvic excenteration was performed in 19 patients with a medium of 53 years old, 8 with persistency and 11 with recurrence. The main factor which influenced overall survival was renal function deterioration and there is an association between time of renal disfunction and survival. There was no difference

Servicio de Oncología Quirúrgica, sección tumores ginecológicos. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D. F. Correspondencia: Dr. Juan Alberto Tenorio Torres. Av. Coyoacán N° 524. Delegación Benito Juárez CP 3100. México D. F. Correo electrónico: jalbertotenorio_27@hotmail.com

que influyó en la sobrevida fue el deterioro de la función renal estableciéndose una asociación entre estas dos variables. No hubo diferencia en la sobrevida cuando: se comparó persistencia contra recurrencia (p = 0.52); ni con respecto a la etapa clínica inicial. La media de sobrevida fue de 21.15 meses.

Conclusión: Los resultado mostraron que la sobrevida está determinada en gran parte por la presencia de falla renal y el tiempo de presentación de la misma.

Palabras clave: Cáncer cérvico uterino, exenteración pélvica, recurrencia, persistencia, México.

in survival when persistency and recurrency were compared (p = 0.53). There was no difference in survival depending on initial stage. Medial survival was 21.15 months.

Conclusion: Results of the analysis showed that survival is determined by the presence of renal failure and the time of its presentation.

Key words: uterine cervix cancer, pelvic excenteration, persistence, recurrence, Mexico.

▶ Introducción

El cáncer cérvico uterino es uno de los principales problemas de salud pública, no sólo en la República Mexicana sino en gran parte de los países en desarrollo. En México, la tasa de mortalidad estimada para 1988 fue de 9.5/100 000 mujeres, lo cual fue mayor de la calculada para 1990. Cada año se registran aproximadamente 400 muertes por cáncer cérvico uterino en la Ciudad de México;¹ tiene una gran significancia estadística en la población femenina, con una incidencia anual de 500 000 casos y mortalidad cercana a 50%. A nivel mundial es el segundo cáncer más común en las mujeres.² En países desarrollados, más de 90 000 mujeres son diagnosticadas con esta neoplasia cada año y mueren 40 000 aproximadamente cada año, por persistencia o recurrencia.³

El tratamiento estándar para enfermedad invasora temprana es la histerectomía radical; en tanto que para etapas avanzadas es radio-quimioterapia concomitante o radioterapia radical sola. Aproximadamente la mitad de las pacientes tratadas con cirugía radical reciben radioterapia postoperatoria por factores histológicos de mal pronóstico para el desarrollo de recurrencia.³

La persistencia o recurrencia de cáncer cervico uterino en pacientes previamente radiadas, con o sin quimioterapia concomitante, tienen un pronóstico poco favorable y aproximadamente 30% de las muertes son debidas a esta causa.³ El tratamiento quirúrgico de rescate es la exenteración pélvica que puede ser anterior, posterior o total y está indicada cuando la actividad tumoral es central.⁴

Algunos casos con persistencia o recurrencia de cáncer cervico uterino con tumores centrales de dos

centímetros o menores, se les considera como candidatas a histerectomía radical o braquiterapia, individualizando el caso y dependiendo del tratamiento previo.⁴

La exenteración pélvica fue descrita inicialmente por Brunschiwing en 1948 e incluía un abordaje abdominal para la resección de órganos, un tiempo perineal y los procedimientos de derivación urinaria y de la colostomía. ^{5,6} Desde entonces este procedimiento se ha modificado en algunos aspectos. ^{3,7-10,12}

Si las pacientes presentan actividad pélvica fija a pared no se consideran candidatas a este tratamiento quirúrgico;^{3,11} sin embargo, se han descrito técnicas quirúrgicas como la exenteración pélvica extendida, que hace posible realizar este procedimiento aun cuando existe actividad tumoral en pared pélvica.³

En este trabajo se presenta el análisis de factores pronóstico en pacientes a quienes se les realizó exenteración pélvica total por cáncer ginecológico persistente o recurrente, en un periodo de nueve años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y se comparan los resultados obtenidos en sobrevida con otro informe realizado en otro país.¹¹

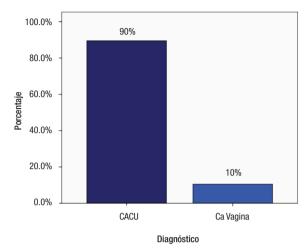
▶ MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de todas las pacientes sometidas a exenteración pélvica por cáncer ginecológico persistente o recurrente, corroborado por estudio histológico en el CMN 20 de Noviembre del 1° de enero de 2001 a 31 de diciembre del 2009 y se recabaron las siguientes variables: edad, diagnóstico, estirpe histológica, grado tumoral, etapa clínica inicial, factores

Figura 2.

uterino

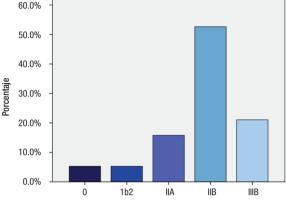
Figura 1. Distribución de los casos por diagnóstico.



CACU = Cáncer cérvico uterino: Ca = Cáncer

60.0% 50.0% 40.0%

Distribución de los casos, con base en la etapa clínica inicial del cáncer cérvico



histopatológicos adversos en la pieza quirúrgica de exenteración pélvica, tiempo quirúrgico, sangrado, tipo de reconstrucción urinaria, creatinina pre y postoperatoria, depuración de creatinina pre y postoperatoria, desarrollo de falla renal y tiempo entre la cirugía y la falla renal, complicaciones post exenteración, intervalo libre de recurrencia, comorbilidades, sobrevida en meses y descenlace.

Se excluyó del análisis a: Las pacientes con recurrencia que no fueron sometidas a exenteración pélvica total, por datos de inoperabilidad e irresecabilidad; las pacientes con "segundos primarios", independientemente del estado tumoral actual de los mismos; falla renal previa al tratamiento inicial del tumor ginecológico primario, y; los casos de los que no fue posible recabar los datos completos del expediente clínico.

Análisis estadístico: Se utilizó el programa S.P.S.S. 16.0. Se estableció el tipo de distribución de las variables mediante análisis no paramétrico y con ello se realizó el análisis estadístico correspondiente. Se resumieron las variables de acuerdo con el tipo y distribución de las mismas. Mediante el coeficiente de correlación se evaluó el grado de asociación entre las variables y su significancia estadística con base en el tipo y distribución de las mismas (Pearson o Spearman). 13 Se llevó a cabo el análisis estadístico comparativo de la sobrevida vs. otro informe, realizado en un hospital fuera de México, mediante Ji cuadrada.

▶ RESULTADOS

El grupo analizado fue de 19 pacientes a quienes se realizó exenteración pélvica total en el periodo enunciado. La edad media fue 53 años (rango de 43 a 73 años). El diagnóstico en 17 de las pacientes fue cáncer cérvico uterino: siete con persistencia y 10 con recurrencia y dos casos con carcinoma de vagina: uno con persistencia y uno con recurrencia (Figura 1).

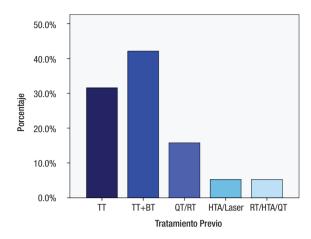
El diagnóstico histológico en 16 pacientes fue carcinoma epidermoide y en tres de adenocarcinoma: bien diferenciados, ocho de ellos (42.1%); moderadamente diferenciados nueve (47.3%) y; poco diferenciados dos (10.5%).

Todas las variables tuvieron distribución normal, excepto el intervalo libre de enfermedad y los valores de creatinina sérica pre y postoperatoria.

La etapa clínica (EC) inicial del cáncer cérvico uterino se distribuyó de la siguiente forma: EC 0: una paciente (5.3%); EC 1b2: una paciente (5.3%); EC IIa: tres pacientes (15.8%); EC IIb: 10 pacientes (52.6%) y; EC IIIb: dos pacientes (10.5%) (**Figura 2**). Hubo dos casos (10.5%) con cáncer de vagina, los cuales fueron etapa III.

Todas las pacientes recibieron algún tratamiento previo: seis pacientes (31.6%), recibieron radioterapia radical (sólo teleterapia); ocho (42.1%), tele y braquiterapia; tres (15.8%) quimio-radioterapia concomitante. Una paciente (5.3%), recibió radioterapia, histerectomía y

Figura 3. Distribución de los casos por el tratamiento previo.



TT = Teleterapia; BT = Braquiterapia; QT = Quimioterapia; HTA = Histerectomía, RT = Radioterapia

quimioterapia secuenciales fuera de nuestra unidad, con persistencia de la enfermedad posterior a cada uno de los tratamientos (**Figura 3**). Un caso (5.3%) tuvo antecedente de cáncer cervical *in situ* y fue tratada fuera de nuestra unidad con histerectomía y posteriormente terapia láser por recurrencia vaginal. Presentó una segunda recurrencia de carcinoma epidermoide invasor, que ameritó exenteración pélvica total en nuestra unidad.

La media del tiempo quirúrgico fue 7.5 horas. La media de pérdida sanguínea transoperatoria fue 2216 mL, con una desviación estándar de 2402 mL; la media de hemoglobina postoperatoria fue de 9.5 g/dL.

Nueve pacientes (47.4%) presentaron factores adversos tales como bordes cercanos, tumores poco diferenciados, permeación linfática y vascular, invasión perineural, ganglios pélvicos positivos, infiltración a capa profunda del útero, gran tamaño tumoral, tumor ulcerado o con amplia necrosis. Los bordes quirúrgicos fueron negativos en todos los casos. La reconstrucción urinaria se realizó con colon distal (conducto colónico) en 10 (52.6%) e íleon terminal (Bricker) en nueve (47.3%), siendo en ambos casos con anastomosis en manga de camisa.

Se presentaron complicaciones en 13 pacientes (68.4 %) las cuales se especifican en la **Tabla 1**. La mortalidad operatoria fue de 21%.

Se evidenció asociación entre el tiempo de aparición de falla renal y la sobrevida, establecido por un coeficiente de correlación Pearson de 0.74, lo cual traduce que

Tabla 1.

Complicaciones derivadas del procedimiento de exenteración.

	Frecuencia	%
Ninguna	6	31.6
IRA	4	21.0
IRC	6	31.5
Fístula urinaria/IRA/F0M	1	5.3
Fístula urinaria	1	5.3
Disfunción de reservorio	2	10.5
Fístula entero-cutánea	1	5.3
Hernia perineal/invaginación de reservorio	1	5.3
Fístula EC/Dehiscencia perineal	1	5.3
Choque hipovolémico/Evisceración	1	5.3
Choque mixto/CID	1	5.3
TEP	1	5.3
Total	19	100.0

IRA = Insuficiencia renal aguda; IRC = Insuficiencia renal crónica; FOM = Falla orgánica múltiple: CID = Coagulación intravascular diseminada: TFP = Tromboembolia pulmonar.

a mayor periodo libre de falla renal mayor sobrevida, *p* = 0.001 (**Figura 4**). No se encontró asociación entre el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida ni entre creatinina preoperatoria y sobrevida (Spearman –0.18 y Pearson 0.075 respectivamente).

No hubo diferencia en la sobrevida cuando se compararon los subgrupos persistencia versus recurrencia como indicación de la exenteración pélvica total (p = 0.53). Tampoco hubo diferencia estadística al comparar la etapa clínica inicial en relación a la sobrevida (p = 0.66).

La ausencia de complicaciones se asoció con una disminución del riesgo de muerte en 84% (razón de momio 0.16). El resto de las variables no mostró asociación con la sobrevida. La media de sobrevida fue de 21.15 meses con una desviación estándar de 19.3 meses, existiendo una diferencia discreta en la sobrevida, con respecto a otro centro en otro país (p = 0.045).¹⁰

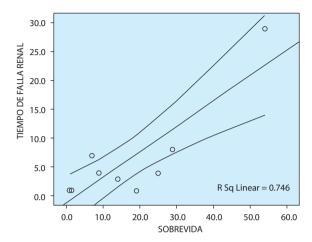
Tres pacientes recurrieron un año después de la exenteración y fallecieron con actividad tumoral. Sobreviven sin actividad tumoral cuatro y una paciente abandonó el control.

▶ Discusión

La exenteración pélvica esta indicada en algunos casos con etapa clínica IVa si existe fístula vesicovaginal o rectovaginal, siempre y cuando sea resecable, así como en tumores persistentes a radioterapia o en tumores de útero que invaden recto y/o vejiga. También se emplea,

Figura 4.

Muestra sobre la asociación entre el tiempo de presentación de la falla renal y la sobrevida.



aunque con menor frecuencia, en cáncer de endometrio, vagina, vulva, vejiga, recto y ano.⁵

En sus inicios, se consideraba como un procedimiento con fines paliativos, por lo que se asociaba con cifras de mortalidad elevadas. Actualmente esto se ha modificado gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, el proceso anestésico, los cuidados en unidades de terapia intensiva, así como el uso de antimicrobianos y tratamientos nutricios de apoyo, con lo que la sobrevida a cinco años resulta entre 20% a 60%, en comparación con los informes iniciales de 0% a 30% a cinco años.⁸

Dentro de las complicaciones propias de este procedimiento están: Fístula urinaria, enterocutánea, obstrucción intestinal, desequilibrio hidroelectrolítico—que depende del órgano utilizado para la neovejiga-, infecciones urinarias, además de la insuficiencia renal postrenal.^{3,7,8}

La mortalidad operatoria reportada por Brunschwig, fue cercana a 20%, siendo uno de los motivos principales por los que perdió popularidad durante los primeros años de haber sido descrita. Otros motivos importantes que disminuyeron su uso fueron la pérdida de la función sexual, así como alteraciones psicológicas debido a los estomas.⁵

En este trabajo se presenta un análisis sobre los factores para pronóstico en pacientes exenteradas por cáncer ginecológico, evidenciándose como principal variable relacionada con la sobrevida, el tiempo de presentación de falla renal. Dicho en otras palabras a mayor tiempo de aparición de la falla renal mayor sobrevida, determinándose por una sola variable 74% de ésta última (Pearson de 0.74). El análisis estadístico comparativo, mostró una diferencia discreta en cuanto a la sobrevida al compararse vs. otro centro hospitalario extranjero¹¹ el cual informó sobrevida de 20% a 60%; siendo menor en nuestro centro. Esto puede deberse al tamaño de la muestra de este trabajo, ya que en la mayoría de los informes previos, se incluyeron más pacientes de los que obtuvimos en el nuestro. Por ello creemos que debe realizarse un cálculo para determinar el tamaño de muestra y con ello determinar de manera más firme, si existe diferencia entre nuestros resultados quirúrgicos y los obtenidos por otros investigadores.

▶ Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, concluimos que la sobrevida está determinada en gran parte por la presencia de falla renal y, en forma más específica, por el tiempo de evolución de la misma. Por ello, debe establecerse una conducta más estricta en cuanto a la temprana detección de la falla renal y más aún, a establecer estrategias que favorezcan una adecuada función renal durante un periodo más prolongado. Consideramos que mediante el empleo de técnicas quirúrgicas que disminuyan el reflujo urinario, podría prolongarse este periodo. Además sugerimos realizar un estudio comparativo entre anastomosis ureteral antirreflujo, vs. la clásica.

La ausencia de complicaciones se asoció con una disminución del riesgo de muerte.

REFERENCIAS

- Lazcano-Ponce EC, et al. Factores de riesgo reproductivo y cáncer cérvicouterino en la Ciudad de México. Salud Pública México 1993;35:65-73.
- Ioka A. Et al. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. Jpn J Clin Oncol 2005:35:464-469.
- Höckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. Ginecol Oncol 2003:91:369-377.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2007.
- Ungar L, Palfalvi L. Pelvic exenteration without external urinary or fecal diversion in gynecological cancer patients. Internat J Gynecol Cancer 2006; 16:364–368
- Gallup D, Talledo E. Surgical Atlas of Gynecologic Oncology. W.B. NY. Saunders Company, 1994. pp 139-162.
- Lopez M, Luna-Pérez P. Composite pelvic exenteration: is it worthwhile? Ann Surg Oncol 2004;11:27-33.
- Pawlik TM, et al. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. Ann Surg Oncol 2005;13:612-623.
- Sood A, Cooper B, Sorosky JI, et al. Novel modification of the vertical rectus abdominis myocutaneous flap for neovagina creation. Obstet Gynecol 2005;105:514-518.
- Epstein D, Arger P, et al. CT Evaluation of gracilis myocutaneous vaginal reconstruction after pelvic exenteration. AJR 1987;148:1143–1146.
- Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastasic cervical cancer. Oncologist 2002;7:342–347.
- García de Jalón A, Serrano S, et al. Derivaciones urinarias y ampliaciones vesicales. Actas Urol Españolas 2002;26:467–480.
- 13. Feinstein A. Principles of medical statistics. Chapman & Hall/CRC, 2001.

Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría

Rhabdomyosarcoma, 7 years experience at the National Institute of Pediatrics

Figueroa-Carbajal José de Jesús,¹ Cárdenas-Cardós Rocío,² Rivera-Luna Roberto,³ Castellanos-Toledo Araceli⁴

▶ Resumen

Introducción: El rabdomiosarcoma (RMS) infantil, es el tumor maligno de tejido blando más frecuente, representa aproximadamente 3.5% de los casos de cáncer en niños de 0 a 14 años de edad, la identificación de factores pronósticos y la adaptación de esquemas de tratamiento de acuerdo a grupos de riesgo ha sido la mayor aportación de los estudios del IRS que se ha reflejado en el incremento de la sobrevida y disminución de la toxicidad innecesaria.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de RMS de 1997 a 2003 que, sin tratamiento previo, fueron tratados en la división de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados: Se incluyó a 31 pacientes: 20 hombres (64.5%) y 11 mujeres (34.5%). Los sitios primarios fueron: tronco 19.3%, extremidades 19.3%, área pélvica 19.3%, parameníngeos 16.1%, genitourinarios 12.9%, cabeza y cuello 9.6%, órbita 3.2%. Estadio clínico: I (3.2%), II (16.1%), III (48.3%) y IV (32.2%); tipos

▶ ABSTRACT

Introduction: Childhood rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue malignant tumor, represents 3.5% of cancer in children aged 0 to 14 years, identification of prognostic factors and adaptation of treatment according to risk groups has been greater input from the IRS studies that has been reflected in increased survival and reduction of unnecessary toxicity.

Methods: A retrospective, descriptive study of the clinical records of patients with histopatological diagnosis of RMS from 1997 to 2003 that without previous treatment were treated at the pediatric oncology division of the National Institute of Pediatrics (INP).

Results: 31 patients were eligible, 20 male 64.5% and 11 female 34.5%, primary sites: trunk 19.3%, extremities 19.3%, pelvic area 19.3%, parameningeal 16.1%, genitourinary 12.9%, head and neck 9.6%, orbit 3.2%; stage: I (3.2%), II (16.1%), III (48.3%), IV (32.2%); histological types: alveolar 48.3%, embryonal 38.7%, spindle cell 6.4%, undifferentiated 3.2%, pleomorphic 3.2%; after the QT the radiological response was: partial response (RP) 67.7%, complete response (RC) 19.3%, no response (SR) 12.9%, only in 16 histological assessment post QT was made 7 with RC 22.5%, 1 RP 3.2%

1Ex-residente de Oncología Pediátrica 2Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica 3Jefe de la División de Onco-Hematología Pediátrica 4Médico adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México D. F. Correspondencia: Dra. Rocío Cárdenas Cardós. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán 04530. México, D. F. Teléfono: (55) 1084 0900, extensión 1339. Correo electrónico: oncoped_inp@hotmail.com

histológicos: alveolar 48.3%, embrionario 38.7%, fusocelular 6.4%, indiferenciado 3.2%, pleomórfico 3.2%; después de la quimioterapia (QT), la respuesta radiológica fue: respuesta parcial (RP) 67.7%, respuesta completa (RC) 19.3%, y sin respuesta (SR) 12.9%. Se realizó estudio histopatológico pos QT sólo en 16 pacientes; siete con RC (22.5%), uno RP (3.2%) y ocho SR (25.8%). Las complicaciones por QT fueron: toxicidad hematológica en 90.3%, neutropenia grado IV (58%), grado III (29%), mucositis grado IV (12.9%), eventos infecciosos en (35.4%), dos pacientes con falla renal secundaria a cisplatino. Presentaron recaída 51.6%, siendo el pulmón el sitio principal 22.5%. Al finalizar el estudio, 25.8% estaban vivos y sin enfermedad; 22.5% vivos con enfermedad; 25.8% muertos con enfermedad y 6.4% muertos sin enfermedad; 19.6% abandonaron tratamiento.

Discusión: Nuestra serie presentó muchos pacientes con estadio avanzado, así como histología de alto riesgo, con grandes volúmenes tumorales que no permitieron una resección completa en la cirugía inicial. Es indispensable considerar los factores pronósticos en nuestra serie para establecer los grupos de riesgo y poder mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

Palabras clave: Rabdomiosarcoma, factores de riesgo, toxicidad, quimioterapia, México.

and 8 SR 25.8%; QT complications: hematological toxicity in 90.3%, neutropenia IV (58%), III (29%), mucositis IV (12.9%), infectious events in (35.4%), 2 patients with renal failure secondary to cisplatin; 51.6% presented relapse being the lung the principal site 22.5%; at the end of the study 25.8% were alive without disease, 22.5% alive with disease, 25.8% dead with disease and 6.4% dead without disease, 19.6% abandoned treatment.

Discussion: Our series present many patients with advance stage of the disease, as high risk histology, with large tumor volume that was not feasible complete resection as primary surgery. It's essential for a better treatment of these patients consider the prognostic factors to establish risk groups so they can achieve a better survive.

Key words: Rhabdomyosarcoma, risk factors, toxicity, chemotherapy, Mexico.

► Introducción

A todo tumor maligno originado de células mesenquimatosas se le denomina *sarcoma*. Las células mesenquimatosas normalmente maduran hasta diferenciarse en músculo esquelético, músculo liso, tejido adiposo, tejido conectivo, hueso y cartílago. El término rabdomiosarcoma (RMS) determina un tumor originado de células mesenquimatosas inmaduras que guardan diferenciación a músculo estriado a pesar de que a menudo se origina en sitios donde no se forma ordinariamente (por ejemplo: vejiga).^{1,2}

El RMS infantil es el tumor maligno de tejido blando más frecuente; representa aproximadamente 3.5% de los casos de cáncer en niños de 0 a 14 años de edad, y 2% entre adolescentes y adultos jóvenes entre 15 a 19 años de edad en Estados Unidos. Su incidencia de es de cuatro a 4.8 casos nuevos por millón, por año en menores de 20 años de edad.^{3,4} En México se calcula su incidencia anual

promedio de 2.5 por millón y la proporción varón:mujer es de 2:1. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) ocupa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas.5 Su distribución geográfica es mundial; no existe una predilección por país y la raza blanca predomina sobre la negra. En lo que se refiere al sitio primario de la enfermedad, éste comprende las siguientes: Vías genitourinarias la relación V:M es de 3.3:1 en neoplasias primarias de vejiga y próstata, y de 2.1:1 en otros sitios de las vías genitourinarias, como vagina. En las extremidades, la relación es de 0.79:1; en la órbita de 0.88:1. En relación con la edad, aproximadamente 87% de los individuos con RMS es menor de 15 años de edad y 13% tiene entre 15 y 21 años de edad. El RMS casi nunca afecta a la población adulta. Al igual que el género, hay diferencias relacionadas con la edad y el sitio primario de la enfermedad: en la vías genitourinarias en pacientes con tumor primario de vejiga y de próstata 75% es menor de cinco años de edad, en la órbita 42% de los sujetos tienen entre cinco y nueve años de edad y en las extremidades 80% es mayor de 10 años de edad. En cuanto al tipo histológico la variedad alveolar es predominante en las extremidades. La variedad botrioides es la única forma de presentación en vagina y vejiga y es casi exclusiva de lactantes.⁶ Los sitios primarios más comunes donde aparece el RMS son la cabeza y el cuello (por ejemplo el parameníngeo, órbita, faríngeo, etc.), el conducto genitourinario, y las extremidades. Otros sitios primarios menos comunes son el tronco, la pared torácica, abdomen (incluyendo el retroperitoneo y tracto biliar) y la región de perineo/ano.^{10,11}

La mayoría de los casos de rabdomiosarcomas se presentan de forma esporádica, sin ningún factor de riesgo o de predisposición reconocible a pesar de que una pequeña porción de estos, están relacionados con factores genéticos.⁷

Durante la década de los sesentas, menos de un tercio de niños con RMS sobrevivían después de una terapia local ya fuera resección quirúrgica y/o radioterapia (RT) con o sin monoterapia, con extensas cirugías mutilantes con gran morbimortalidad para el paciente.8 En la época actual, el RMS es curable en la mayoría de los niños que reciben terapia de modalidad combinada, con una supervivencia a cinco años de más de 70% después del diagnóstico. Este logro terapéutico se ha debido a la creación de grupos de estudio interinstitucionales a todo lo largo de países como Estados Unidos, donde uno de los grupos que más avances ha proporcionado en el conocimiento del RMS es el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) formado en 1972 con el patrocinio del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) ante la necesidad de unir resultados que pudieran ser más concluyentes tomando en cuenta que tanto la biología como la clínica des este tumor es muy heterogénea si se toman en cuenta sus múltiples sitios primarios, variedades histológicas y extensión de la enfermedad al diagnóstico, haciendo poco concluyente y de difícil interpretación los resultados de estudios pequeños, desde la creación del IRS se han realizado cuatro estudios consecutivos (IRS I de 1972 a 1978, IRS II de 1978 a 1984, IRS III de 1984 a 1991, IRS IV 1991 a 1997)9-13 y ya en etapas finales el IRS V iniciado en el año 1998.14

La identificación de factores pronósticos y la adaptación de esquemas de tratamiento de acuerdo a grupos ha sido la mayor aportación de los estudios del IRS que se ha reflejado en el incremento de la sobrevida, disminución de la toxicidad, logrando identificar categorías que requieren mayor intensidad en la terapéutica.

El pronóstico para un niño o adolescente con rabdomiosarcoma, se relaciona con su edad, sitio de origen, resecabilidad, presencia de metástasis, número de sitios metastásicos o los tejidos implicados, presencia o ausencia de participación ganglionar, el grado e histopatología de la enfermedad^{10,11,15-20} y las características biológicas únicas de las células tumorales del rabdomiosarcoma.

Dentro de los factores pronóstico de importancia se describen los siguientes: los niños entre uno y nueve años de edad, tienen la mejor tasa de supervivencia general. 16 Los sitios primarios con un pronóstico más favorable incluyen la órbita, la cabeza y el cuello no parameníngeo, paratesticular y vagina (ni de la vejiga, ni de la próstata genitourinaria) y el tracto biliar, 10,11,19,20 la carga tumoral al momento del diagnóstico tiene importancia pronostica. Los pacientes con tumores más pequeños (menores de 5 cm) tienen una supervivencia mayor comparada con niños con tumores más grandes; los niños con enfermedad metastásica en el diagnóstico tienen el pronóstico más precario. 7,21 La importancia pronóstica de la enfermedad metastásica es modificada por la histología del tumor (embrionario es más favorable que otras histologías) e igualmente, el número de sitios metastásicos. 17 Los pacientes con enfermedad metastásica y con tumores genitourinarios primarios (que no sean de la vejiga o próstata) tienen un resultado más favorable que los pacientes con enfermedad metastásica y tumores primarios en otros lugares;22 además, los pacientes que de otra manera muestran enfermedad localizada pero con un demostrado compromiso de los ganglios linfáticos regionales, tienen un pronóstico más precario que los pacientes sin compromiso de los ganglios regionales.²⁰ El grado de extensión de la enfermedad después del procedimiento quirúrgico primario (es decir, el Grupo clínico), también está correlacionado con el resultado;¹¹ en el estudio III del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-III), los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía inicial (Grupo clínico III) tuvieron tasas de supervivencia a cinco años de aproximadamente 70% comparado con una tasa de supervivencia a cinco años mayor de 90% en pacientes que no tuvieron tumor residual después de la cirugía (Grupo clínico I) y una tasa de supervivencia a cinco años de aproximadamente 80% para pacientes que presentaron tumor residual microscópico después de la cirugía (Grupo clínico II).^{11,15} El subtipo alveolar prevalece más entre los pacientes con características clínicas menos favorables (por ejemplo, menos de un año o más de 10 años, extremidades primarias, y enfermedad metastásica) y generalmente está relacionado con el más precario de los resultados. En los estudios IRS-I e IRS-II, el subtipo alveolar se asoció con un resultado menos favorable aun en los pacientes cuyo tumor primario fue completamente resecado (Grupo clínico I),7 sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de supervivencia para el subtipo histopatológico cuando se analizaron todos los pacientes con rabdomiosarcoma.^{23,24} En el estudio IRS-III, el resultado para pacientes con tumores del Grupo clínico I y subtipo alveolar fue similar al de otros pacientes con tumores del Grupo clínico I, pero los pacientes con subtipo alveolar recibieron terapia más intensiva.⁷

Clasificación histológica: El RMS se encuentra dentro de la categoría de tumores de células pequeñas redondas y azules de la infancia, el papel del patólogo es el de identificar datos característicos de linaje miogénico esquelético tanto por microscopía de luz y electrónica, inmunohistoquímica, así como biología molecular. Identificar la presencia de rabdomioblastos característicos o estriaciones de músculo esquelético por microscopía de luz, de proteínas de músculo esquelético como desmina, actina, mioglobina, proteína banda-Z, miosina y MyoD por inmunohistoquímica son indispensables para clasificarlo como RMS.^{25,26} El RMS varía ampliamente en su apariencia histológica, dependiendo del grado de diferenciación celular, extensión de la celularidad y patrón de crecimiento, la mayoría de estos tumores pueden clasificarse dentro de una de las siguientes cuatro categorías: embrionario, botrioides (un subtipo de embrionario), alveolar y pleomórfico, esta clasificación fue realizada por Horn y Enterline en 1958²⁷ y adoptada para la clasificación de tumores de tejidos blandos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1969. Actualizada en 1994,28 en 1995 se desarrolló la Clasificación Internacional del Rabdomiosarcoma (ICR) la cual es tanto reproducible como pronósticamente útil;^{29,34,36} fueron establecidos cuatro subtipos de RMS: a) RMS botrioides y de células fusiformes (10% de los casos) (variantes menos comunes de RMS embrionario), generalmente con el mejor pronóstico; b) RMS embrionario (60-70% de los casos), generalmente con un pronóstico intermedio; c) RMS alveolar (20% de los casos) (incluyendo la variante alveolar sólida), con el pronóstico más pobre; y d) sarcoma indiferenciado (pleomórfico), también con un pronóstico más pobre y casi nunca visto en niños. El rabdomiosarcoma pleomórfico se presenta principalmente en los pacientes entre 30 y 50 años de edad y difícilmente se observa en niños, en quienes el término "pleomórfico" has sido sustituido por el término "anaplásico". Finalmente, una categoría de sarcoma no específico fue creada para los tumores que no se podían clasificar dentro de algún subtipo específico.

Presentación clínica: Para fines de estudio y clasificación, se les agrupa en tumores primarios de la cabeza y cuello, que representan una proporción de 35% a 40%; de estos, 25% se desarrollan en la órbita, 50% en sitios para-meníngeos y 25% en sitios no orbitarios para-meníngeos, como el cuero cabelludo, cráneo, cara, mucosa bucal, orofaringe, laringe y cuello. Menos de 25% se origina en el tracto genitourinario y de éstos, son más frecuentes en la vejiga y próstata; aproximadamente 20% en las extremidades y el resto en primarios de tronco y otros sitios (aproximadamente 10% cada uno). 9-11,30,31

Dentro de los sitios con peor pronóstico, están los tumores para-meníngeos (oído medio, senos paranasales [maxilar, etmoidal y esfenoidal], nasofaringe, fosas infratemporales, pterigopalatina y área parafaríngea), 69% de estos pacientes presentan datos de alto riesgo para el diagnóstico, como son la evidencia radiológica de extensión intracraneal, parálisis de nervios craneales y erosión de la base del cráneo.^{7,9,11} Otro sitio con mal pronóstico son las extremidades, asociadas a tipo histológico alveolar, diseminación linfática temprana y estadios avanzados al diagnóstico.³² Los sitios intratorácicos o retroperitoneales se presentan con una gran infiltración, poco accesibles a la resección quirúrgica completa por el involucro de vasos u órganos vitales y con una mayor probabilidad de recurrir.³³

Estadificación: La evaluación de la extensión tumoral al momento del diagnóstico, es de suma importancia ya que la terapia y el pronóstico dependen del grado en el que el tumor se disemine del sitio primario. En 1972, con la formación del IRS I se generó además un sistema de estadificación clínico-quirúrgico en el que se evaluaban la resección completa del tumor, la presencia o no de enfermedad residual microscópica o macroscópica, la extensión local o a distancia del tumor así como la evidencia de metástasis.9 Esta clasificación ha sido empleada en los cuatro primero estudios realizados por el IRS (I, II y III). Otro sistema utilizado es el TNM, con base en la evaluación preoperatoria del tamaño tumoral, la presencia o no de ganglios así como de metástasis. Este sistema es ampliamente utilizado en los adultos y también es aplicado en Francia y Estados Unidos en pacientes pediátricos con sarcomas. La ventaja de esta clasificación es que no depende de factores subjetivos señalados por el cirujano, evalúa las propiedades intrínsecas del tumor, y ha demostrado un gran valor predictivo de la evolución de los pacientes;37-39 por estas razones, el IRS IV y V han empleado ambos sistemas de estadificación a partir de 1992. La identificación de variables pronósticas es de suma importancia para comprender el comportamiento de los sarcomas y el desarrollo de estudios clínicos cuidadosos, el objetivo de esto es el mejorar la sobrevida de todos los

Figura 1.Sitios de presentación.

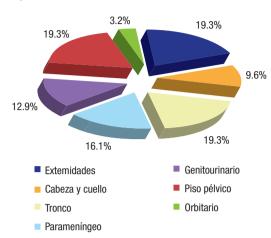
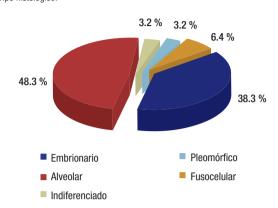


Figura 2. Tipo histológico.



pacientes con RMS y sarcomas indiferenciados y reducir la morbilidad. Antes de llevarse a cabo una biopsia de masa tumoral, deben realizarse estudios de imagenología y laboratorio para sentar las bases de una evaluación. Una vez hecho el diagnóstico de rabdomiosarcoma, debe llevarse a cabo una evaluación extensiva para determinar la extensión de la enfermedad antes de empezar la terapia. Esta evaluación debe constar de rayos equis, tomografía computarizada (TC) del tórax, aspiraciones bilaterales de médula ósea y biopsias; gammagrafía ósea, imágenes por resonancia magnética de la base del cráneo y cerebro (solamente para tumores primarios meníngeos), punción lumbar para los de localización para-meníngea , así como TC del abdomen y la pelvis, en los tumores primarios de las extremidades inferiores o genitourinarias.

Tratamiento: Las tres modalidades actuales para los pacientes con sarcomas son: resección quirúrgica (si es posible), radioterapia para el control de la enfermedad residual o tumor microscópico y quimioterapia sistémica (para citoreducción primaria^{41,42} o erradicación de micro o macrometástasis).¹ Todos los niños con rabdomiosarcoma requieren terapia de modalidad múltiple; con quimioterapia sistémica, conjuntamente con cirugía, radioterapia o ambas modalidades para el control tumoral local. Esto implica resección quirúrgica, de ser factible sin mayores trastornos de tipo funcional o cosmético, seguida de quimioterapia. Algunos pacientes con tumores inicialmente no resecados, podrían someterse a cirugía de segunda inspección para extraer residuos tumorales. Debido a que el rabdomiosarcoma es sensible a la quimio

y radioterapia, la cirugía tiende a posponerse, sobre todo si contribuye a la discapacidad o interferencia con las funciones del órgano. La quimioterapia, y posiblemente la radioterapia, se administran con anticipación con la esperanza de que las resecciones quirúrgicas subsiguientes resulten exitosas sin efectos secundarios indeseables. Se recomienda la radioterapia para los pacientes con enfermedad residual microscópica (Grupo II) y enfermedad residual macroscópica (Grupo III). También se recomienda en pacientes con histología alveolar del Grupo I.43-45 De los esquemas terapéuticos para el manejo del RMS se incluyen con buena respuesta medicamentos como la vincristina (VCR), actinomicina (AMD) y cliclofosfamida (CFA) los cuales han continuando mostrando eficacia a través de los estudios realizados, han sido combinados con otras drogas como adriamicina (ADR), cisplatino (CDDP), ifosfamida (IFOS), Etopósido (VP-16), mejorando la respuesta ya alcanzada en algunos casos así como demostrando que no es necesario agregar más toxicidad para obtener respuesta en estadios tempranos con factores pronósticos favorables.^{7,9,11} En el estudio IRS III, fue propuesto el esquema terapéutico denominado régimen 35 para estadios avanzados II y IV, con sitio primario e histología desfavorable en el que se aplica quimioterapia neoadyuvante con 14 dosis semanales de VCR; ADR cada 10 días a partir del día 14, CDDP cada 21 días, iniciando CFA a partir del día 42; los resultados de dicho esquema fueron favorables en cuanto a la respuesta primaria del tumor así como la posibilidad de salvamento de órganos, permitiendo posponer la radioterapia hasta obtener mejor control del tumor, 11 dicho régimen fue el

Figura 3. Distribución por estadios.

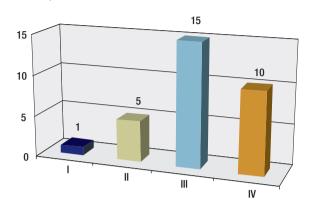
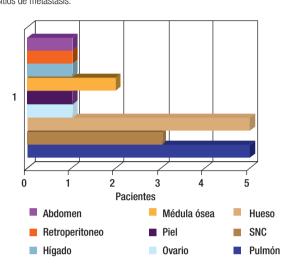


Figura 4.Sitios de metástasis.



modelo para la quimioterapia aplicada en los pacientes del INP desde el año 1993 hasta la fecha de corte del estudio.

▶ MÉTODOS

Se revisaron de forma retrospectiva y descriptiva, los expedientes de pacientes sin tratamiento previo, con diagnóstico de RMS de enero de 1997 a diciembre de 2003, tratados en el Servicio de Oncología Pediátrica del INP. Se incluyeron las siguientes variables: edad del paciente, sexo, sitio primario del RMS, tipo de cirugía inicial y grado de resección, tipo histológico, etapa clínica, presencia y sitio de enfermedad metastásica, protocolo de QT utilizado, respuesta a la QT por imagen e histopatológica, toxicidad secundaria a la QT y la evolución clínica. Se realizó un análisis univariado de estas variables y se obtuvieron curvas de sobrevida global y libre de enfermedad, por el método de Kaplan-Meier.

▶ RESULTADOS

Se revisaron 35 expedientes de pacientes con diagnóstico de RMS; se excluyó a cuatro pacientes que, por abandono, no completaron la QT. Por ello, quedaron 31 casos, 11 mujeres (34.5%) y 20 hombres (64.5%); con rango de edad de 13 a 190 meses al momento del diagnóstico y mediana de 48 meses. Los sitios primarios, en orden de presentación, fueron: tronco seis (19.3%), extremidades seis (19.3%), piso pélvico seis (19.3%), para-meníngeo cinco (16.1%), genitourinario cuatro (12.9%), cabeza

y cuello tres (9.6%), orbitario uno (3.2%) Figura 1; el tipo de cirugía inicial fue: sólo biopsia en 20 pacientes (64.5%), resección parcial en siete (22.5%) y resección completa en cuatro (12.9%); el tipo histológico más frecuente fue el alveolar con presentación en 15 casos (48.3%), embrionario en 12 (38.7%), fusocelular en dos (6.4%), indiferenciado en uno (3.2%) y pleomórfico en uno (3.2%) Figura 2; en cuanto al estadio los pacientes fueron evaluados utilizando en algunos ya sea el sistema TNM o la quirúrgica patológica, correspondiendo a estadios 1 (I) un solo paciente (3.2%), estadio 2 (II) cinco pacientes (16.1%), estadio 3 (III) 15 pacientes (48.3%) y estadio 4 (IV) 10 pacientes (32.2%) **Figura 3**; es de notar que al momento del diagnóstico 12 pacientes (38.7%) presentaron metástasis (a distancia o regional ganglionar) siendo el pulmón y hueso los sitios de mayor presentación de éstas cinco pacientes respectivamente (16.1%), seguido en frecuencia, el sistema nervioso central con tres pacientes (9.6%) y médula ósea en dos (6.4%); cinco pacientes presentaron metástasis en varios órganos (Figura 4). El tipo de QT utilizada correspondió a protocolo IRS III en 25 pacientes (80.6%) y protocolo VAI en seis pacientes (19.4%).

Posterior a cada ciclo de QT se realizó una evaluación clínica por imagen, tomándose en cuenta como criterios de respuesta los parámetros descritos en la **Tabla** 1; posterior al cuarto ciclo de quimioterapia, 21 pacientes presentaron respuesta parcial (RP) (67.7%), seis respuesta completa (RC) (19.3%) y cuatro pacientes (12.9%) sin respuesta (SR) (**Figura 5**). En los pacientes con respuesta completa (RC) por clínica y por imagen, se obvió la

Tabla 1.Criterios de respuesta por imagen

Tipo de Respuesta	Variable
Completa (RC)	Sin evidencia de tumor
Parcial (RP)	Evidencia de tumor operable
Sin Respuesta (SR)	Sin cambios con respecto al estudio inicial
No Evaluado (NE)	No evaluado

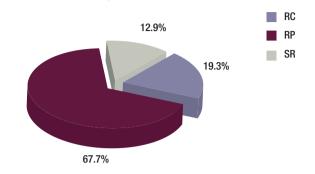
evaluación quirúrgica, ponderándose la aplicación temprana o tardía de radioterapia, dependiendo del sitio primario: en los para-meníngeos la radioterapia se administró en la semana 0, mientras que en los primarios de pelvis, alrededor de la semana 52. Los pacientes con respuesta parcial (RP) por imagen fueron sometidos a cirugía "second look" completando la respuesta con resección tumoral y evaluando el grado de necrosis y viabilidad celular. Se realizó cirugía "second look" en 23 pacientes (21 con RP y dos con SR) y de ellos, en 16 pacientes fue evaluada la respuesta histológica, donde siete tuvieron RC (22.5%), uno RP (3.2%) y ocho SR (25.8%) (**Figura 6**). En la **Tabla 2** se exponen los criterios tomados como respuesta histopatológica.

De los pacientes que por imagen tuvieron RP y en quienes no se les realizó cirugía "second look" (dos casos), uno tuvo respuesta completa posterior a la radioterapia y uno falleció por progresión de la enfermedad.

En lo que respecta a los eventos de toxicidad, la gran mayoría (28 pacientes 90.3%) tuvieron algún tipo de toxicidad, siendo la hematológica la complicación tóxica más frecuente (28 pacientes), predominando la neutropenia grado IV en 18 pacientes (58%), neutropenia grado III en nueve (29%) y neutropenia grado I en uno (3.2%); la toxicidad gastrointestinal se presentó en 12 pacientes (38.7%), presentando mucositis grado IV cuatro pacientes (12.9%), grado II y III tres pacientes respectivamente (9.6%) y colitis neutropénica dos pacientes (6.4%); 11 pacientes (35.4%) presentaron cuadros infecciosos: dos pacientes con neumonía, dos con sepsis (uno por Enterobacter cloacae), cuatro con micosis sistémica (cándida), dos gastroenteritis y uno varicela. Solamente dos pacientes (6.4%), presentaron falla renal asociada a CDDP, un paciente (3.2%) con falla hepática y otro más (3.2%) con neuropatía asociada a uso de VCR; no se presentó toxicidad a otros niveles.

Al momento de culminar el presente estudio, 16 casos (51.6%) presentaron recaída. Los sitios de presentación más frecuentes fueron: en pulmón, siete pacientes

Figura 5.Tipos de respuesta por imagen.



RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, SR = Sin Respuesta

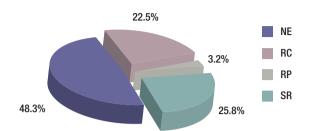
(22.5%); local, cuatro (12.9%); en abdomen dos (6.4%); un caso (3.2%) presentó segunda neoplasia un mes posterior al terminar el tratamiento (leucemia mieloide aguda).

En cuanto a su estado actual, ocho pacientes (25.8%) se encontraban vivos sin actividad tumoral (VSAT); ocho vivos (25.8%) con actividad tumoral (VCAT); siete (22.5%) muertos con actividad tumoral (MCAT) y; dos (6.4%) muertos sin actividad tumoral (MSAT: uno por toxicidad hepática e infección, y otro por probable toxicidad al agente anestésico) La proporción de abandono fue de 19.2% (seis casos); la sobrevida global fue de 61% (**Figura 7**) y la sobrevida libre de enfermedad de 36% a cinco años de seguimiento (**Figura 8**).

Al evaluar la respuesta a la QT, considerando la respuesta completa y parcial asociándola al tipo histológico, no mostró significancia estadística: embrionario (p = 0.069), alveolar (p = 0.067); ni con el estadio clínico: I (p = 0.4772), II (p = 0.1788), III (p = 0.0670), IV (p = 0.0953); ni con el sitio primario: piso pélvico, extremidades y tronco (p = 0.1904), para-meníngeo (p = 0.2301), genitourinario (p = 0.2177).

El rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica. En un periodo de seis años, se registraron 31 pacientes. Predominó el género masculino (64%); 80% de los pacientes se encontraban en estadio clínicos avanzados -III y IV- y el sitio de presentación que predominó fue la región de cabeza y cuello, incluidos los sitios para-meníngeos. Otros factores desfavorables fueron el tamaño tumoral (mayor a 5 cm), lo que repercutió en el control local de la

Figura 6.Tipos de respuesta por histología.



RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, SR = Sin Respuesta, NE = No Evaluado

enfermedad con cirugía, debido al gran volumen tumoral; la histología alveolar se presentó en casi la mitad de los casos (48%). Todos estos factores de mal pronóstico, presentes en nuestra serie, se evidenciaron en la respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTN), la respuesta radiológica fue parcial en 67.7% y sólo en 19% la respuesta fue completa. En 16 pacientes se pudo realizar estudio histopatológico para evaluar la respuesta con QTN: siete pacientes (22%) tuvieron respuesta completa y en ocho casos no se obtuvo una respuesta favorable. Únicamente 25% de los pacientes estaban vivos y sin enfermedad.

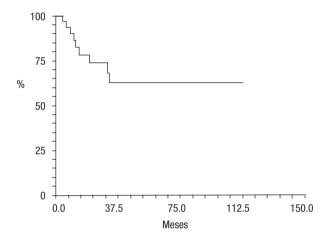
En los últimos 30 años, la tasa de curación en pacientes con RMS ha mejorado en forma significativa: de entre 25% a 30%, hasta 70%. Estos resultados se atribuyen al desarrollo de protocolos internacionales de tratamiento multidisciplinario, basados en el riesgo de la enfermedad. Los principales grupos colaborativos en Norteamérica y Europa -el Intergrupo de Estudio para el RMS (IRS), actualmente conocido como el Comité de Sarcomas de Tejidos Blandos del Grupo Oncológico de Niños (COG) establecen los lineamientos de tratamiento para este tumor;9-13 en Europa, los principales grupos colaborativos (SIOP-MMT, el grupo alemán CWS y el grupo colaborativo italiano AIEOP-STSC) han unido sus esfuerzos para constituir el Grupo Europeo para el Estudio de SPB (EpSSG). 44 Los mejores resultados para pacientes con RMS localizado son de 70%, pero está directamente relacionado con el grupo de riesgo. La identificación de factores pronósticos al diagnóstico ha permitido diseñar estrategias de tratamiento que han incrementado las tasas de curación aun en pacientes con enfermedad poco favorable, utilizando terapias más intensas y evitar sobre tratar y disminuir los efectos secundarios sin arriesgar la efectividad de los resultados.1

Históricamente la clasificación por estadios estaba basada en el sistema de clasificación postquirúrgica

Tabla 2.Criterios de respuesta histopatológica.

Tipo de respuesta	Variable
Completa (RC)	> 90% de necrosis
Parcial (RP)	60-90% de necrosis
Sin Respuesta (SR)	< 60% de necrosis
No evaluado (NE)	No evaluado

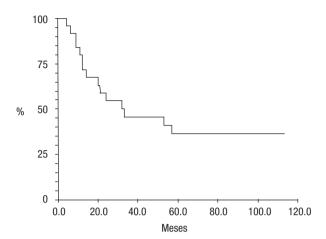
Figura 7.Sobrevida global; curva Kaplan-Meier.



(IRS), en los que se clasificaba a los pacientes de acuerdo a la cantidad y extensión del tumor residual después de la cirugía inicial, posteriormente el IRS establece la clasificación TNM en la que se consideraban otros factores como el tamaño tumoral, la presencia de nodos y las metástasis; siguiendo estas dos clasificaciones se consideraba que la mayoría de los casos quedaban clasificados adecuadamente;^{37,39} sin embargo, muchos pacientes con sitios favorable podían quedar *sobre clasificados* o bien lo contrario, *sub clasificados*. En la actualidad, es necesario conjuntar estas dos clasificaciones y adaptarlas al riesgo para definir, con base en todos los factores de riesgo, el tratamiento a seguir.

La histología es una de las variables principales; la variante alveolar está asociada con un pronóstico desfavorable (61%) y 79% para RMS de otros subtipos. Estudios recientes señalan que la histología, aun siendo alveolar, no mantiene este efecto adverso en sitios favorables como el paratesticular. El sitio de origen es otro factor significativo cuando se origina en extremidades, tronco, para-meníngeos, vejiga y próstata tienen un pronóstico

Figura 8.Sobrevida libre de enfermedad; curva Kaplan-Meier.



desfavorable, que cuando se presentan en sitios favorables como orbita, vagina, para testicular.

Por último, la edad ha sido recientemente identificada como uno de los factores pronósticos principales; los grupos de edad más desfavorables son la infancia y la adolescencia. En el estudio RMS-88 ICG, la sobrevida global fue 35% en niños menores de un año y 80% para pacientes de uno a diez años y 70% para pacientes mayores de 10 años; el IRS IV reportó una SLE de 55% para infantes, 83% para niños de uno a diez años y 68% para los mayores de 10 años; éste factor pronóstico, es independiente. 12

El éxito actual para tratar niños con RMS, es combinar todos estos factores para establecer el riesgo y definir el tratamiento. El grupo Europeo Ep SSG identifica cuatro grupos de riesgo: bajo, estándar, alto y muy alto con ocho subgrupos, con recomendaciones propias para cada una de ellos. El IRS V clasifica a los pacientes con base en los mismos factores, con lo que identifica tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, con 17 subgrupos, cada uno de ellos con sus particulares recomendaciones de tratamiento. 14

Es indispensable considerar los factores pronósticos para establecer los grupos de riesgo y poder mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the Undifferentiated Sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, Eds. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 5th Ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 972-1001.
 Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhab-
- Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas: pathologic aspects and proposal for a new classification. An Intergroup Rhabdomyosarcoma study. Cancer 1995;76:1073-85.

- Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer 1995;75 (8):2186-95.
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al, Eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2009 Jun. [Actualizado en 2009 nov; consultado en febrero de 2010] Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
- Rivera-Luna R. Conceptos generales del cáncer infantil en México. La investigación en la oncología pediátrica. En: Rivera-Luna R Ed. Oncología pediátrica. México D. F. Intersistemas; 2002 pp 1-13.
- Cárdenas-Cardós R. Sarcomas de tejidos blandos. En Rivera-Luna R. Ed. Hemato-oncología pediátrica principios generales. México D. F. Editores de textos mexicanos; 2006 pp 409-421.
- Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. J Clin Oncol 1990;8:443-452.
- Voute PA, Vos A. Combined chemotherapy as primary treatment in children with rhabdomyosarcoma to avoid mutilating surgery or radiotherapy (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1977;18:327.
- Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988;61(2):209-20.
- Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993;71(5):1904-22.
- 11. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The third Intergroup Rhabdomyosar-coma Study. J Clin Oncol 1995;13(3):610-30.
- Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001;19(12):3091-102.
- Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V treatment protocols. Sarcoma 2001;5:9-15.
- 14. Walterhouse DO, Meza JL, Raney RB: Dactinomycin (A) and vincristine (V) with or without cyclophosphamide (C) and radiation therapy (RT) for newly diagnosed patients with low-risk embryonal/botryoid rhabdomyosar-coma (RMS). An IRS-V report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group (STS COG). J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2006;24(18 Supp):9001.
- Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, et al. Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. J Clin Oncol 2001;19(20):4058-64.
- Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2001;42(1):64-73.
- Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol 2003;21(1):78-84.
- 18. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. Cancer 1994;73(1):109-17.
- Punyko JA, Mertens AC, Baker KS, et al. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. A population-based evaluation. Cancer 2005;103(7):1475-83.
- Lawrence W Jr, Hays DM, Heyn R, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 1987;60(4):910-5.
- Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. Cancer 1992, 70 (10): 2557-67.
- Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. Med Pediatr Oncol 1992;20(3):209-14.
- Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Clin Oncol 1987;5(1):46-54.
- Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006;24(24):3844–51.
- Parham DM, Webber B, Holt H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. Cancer 1991;67:3072-80.
- Dodd S, Malone M, McCulloch W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistological study of 59 cases. J Pathol 1989;158:13–18.

- 27. Horn RC Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: A clinicopathological study and classification of 39 cases. Cancer 1958;1:181-99.
- Weiss SW. WHO International Histological Classification of Tumours. Histo-
- logical Typing of Soft Tissue Tumours. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994. 29. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhab-domyosarcoma and related sarcomas: Pathologic aspects and proposal for a new classification. An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 1995;76:1073-85.
- 30. Months SR, Raney RB. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: The experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Med Pediatr Oncol 1986;14: 288-92.
- Shapiro E, Strother D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. J Urol 1992;148:1761-68.
- 32. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: A preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991–1997). J Pediatr Surg 2000;35:317-21.
- 33. Crist WM, Raney RB, Teft M, et al. Soft tissue sarcomas arising in the retroperitoneal space in children: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. Cancer 1985;56:2125–32.
- 34. Kodet R, Newton WA Jr, Hamoudi AB, et al. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Am J Surg Pathol 1993;17(5):443-53.
- Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. Mod Pathol 2001;14(5):506-14.
- Leuschner I. Spindle cell rhabdomyosarcoma: histologic variant of embryonal rhabdomyosarcoma with association to favorable prognosis. Curr Top Pathol 1995;89:261-72.

- 37. Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Clin
- Oncol 1987;5:46–54. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Cancer 1997;80:1165–70.
- Pedrick TJ, Donaldson SS, Cox RS. Rhabdomyosarcoma: the Stanford experience using a TNM staging system. J Clin Oncol 1986;4:370-78.
- Gehan EA, Glover FN, Maurer HM, et al. Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma. Monogr Natl Cancer Inst 1981;56:83-92.
- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten year experience. Orthopedics 1985;8:659-64.
- 42. Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA, et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment. Cancer 1993;72:3515-24.
- 43. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma a report from the IRSG. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001.51(3).718-28
- Stevens MC, Rev A, Bouvet N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol 2005;23(12):2618-28.
- 45. Donaldson SS, Anderson JR. Rhabdomyosarcoma: many similarities, a few philosophical differences. J Clin Oncol 2005;23(12):2586-7.

Desgenitalización, sexualidad y cáncer

Degenetalization, sexuality and cancer

Olmeda-García Beatriz,¹ Chavelas-Hernández Diana,² Arzate-Mireles Cinthya Elizabeth,³ Alvarado-Aguilar Salvador ⁴

▶ Resumen

Actualmente, la sexualidad es considerada aún como un tema tabú; más aún, la sexualidad del paciente con cáncer es poco estudiada y abordada. Por actitudes y carencia de conocimientos sobre la identificación y tratamiento de estas alteraciones, por parte del equipo de salud.

Al revisar la bibliografía, puede observarse que existe la tendencia a relacionar la sexualidad únicamente con la actividad sexual (coito) y los órganos genitales; dejando a un lado el aspecto psico-afectivo de su expresión, el cual incluye caricias, palabras, proximidad física, comunicación, comprensión, entre otros.

En la práctica clínica, es frecuente observar que ya sea por la enfermedad (tipo y localización del cáncer) y/o por los tratamientos antineoplásicos recibidos, se exacerban u originan distintas alteraciones de la sexualidad del paciente con cáncer; destacan la dispareunia, anorgasmia, disfunción eréctil, entre otras; lo cual impacta directamente en la calidad de vida del paciente. Se presentan además, distintos trastornos emocionales como ansiedad y depresión, alteraciones de la imagen corporal, entre otros.

Palabras clave: Desgenitalización, sexualidad, cáncer, México.

▶ ABSTRACT

Currently, sexuality is still considered a taboo subject. Even more, the sexuality of the patient with cancer is poorly studied and addressed; due to attitudes and lack of knowledge on the identification and treatment of these disorders, by the health team. In reviewing the literature, shows that there is a tendency to associate sex only with sexual activity and genitalia; bypassing the psychoemotional aspect of their expression. Which includes fondling, words, physical proximity, communication, and understanding, among others.

At the clinic, is often observed that either from the disease (type and location of cancer) and / or received antineoplastic treatments are exacerbated or yield different alterations in the cancer patient's sexuality, including dyspareunia, anorgasmia, erectile dysfunction, among others.

This directly impacts the quality of life for patients. Occur in addition, other emotional disorders such as anxiety and depression, body image disturbances, among others.

Key words: Degenetalization, sexuality, cancer, Mexico.

1Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Sinaloa.

2Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Guerrero. Instituto Estatal de Cancerología, Acapulco, Guerrero.

3Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de Méxi-

4Servicio de Psico-Oncología. Instituto Nacional de Cancerología de México.

Correspondencia: Dra. Beatriz Olmeda García Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, México, D. F. CP 14080. Teléfono: 5628 0400, extensión: 251. Teléfono celular: 55 2117 8367. Correo electrónico: betty_0818@hotmail.com

▶ Introducción

En la actualidad la sexualidad sigue siendo un tema tabú, a pesar de los progresos sociales y culturales. El conocimiento que los individuos tienen sobre ésta, se basa en mitos y creencias poco apegadas a la realidad. Todavía persisten las creencias de que la vida sexual tiene como única finalidad la reproducción y esta idea hace que se relacione el tener placer únicamente con una relación coital e incluso que se crea que sólo a través de la estimulación de los órganos genitales se puede obtener placer, dejando así de un lado el resto del cuerpo.

Sin duda, es necesario proporcionar información actualizada que permita integrar la sexualidad en su totalidad. Para que esto suceda se requiere identificar y crear conciencia de las propias sensaciones corporales y las del otro; desde sentirse, explorarse, conocerse, aceptarse, amarse, relacionarse y disfrutarse como hombre o mujer, tomando en cuenta los propios valores. Esto permitirá al ser humano un funcionamiento pleno como ser sexuado; la educación de la sexualidad y su expresión juegan un papel importante puesto que permite el desarrollo de habilidades tales como: autoconocimiento, autocontrol, automotivación y empatía, que permiten el establecimiento de relaciones sociales fundamentales para evitar fortalecer los mitos que se tienen referentes a nuestra sexualidad.² La adaptación sexual es mejor cuando hay entendimiento y aceptación sobre uno mismo, del cuerpo, de los sentimientos sensuales y los sexuales.³

▶ DESARROLLO

La sexualidad como condición humana, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como: "la integración de los aspectos somáticos, emocionales, intelectuales y sociales del ser sexual, en maneras que sean positivamente enriquecedoras, y que realcen la personalidad, la comunicación y el amor". Éste concepto se fundamenta en la conjunción de tres condiciones: la primera es, la capacidad para disfrutar la conducta sexual y reproductiva de acuerdo con una doble ética social y personal; la segunda consiste en permanecer libre de temor, vergüenza, culpa y otros factores psicopatológicos que inhiban la respuesta sexual y limiten las relaciones sociosexuales; por último, la tercera es el permanecer libre de perturbaciones, enfermedades o limitaciones orgánicas que interfieran con la función sexual o reproductiva.

Los investigadores de la sexualidad coinciden en que ésta es un acto puro y trascendental en el ser humano. Según Martínez y Ballesteros (1998), "la sexualidad se entiende como el conjunto de características biológicas,

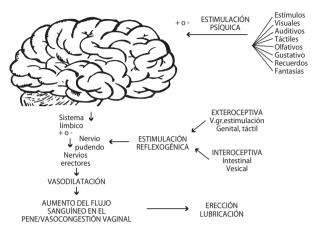
de comportamiento, creencias y valores que nos identifican como hombres o como mujeres dentro de nuestro grupo social".6 Masters y Johnson,7 sostienen que ésta es una relación que se manifiesta en tres variedades: la primera es que cada compañero confirma que el otro es admirado, deseado y apreciado como un ser humano capaz de desarrollar el sexo. La segunda, que cada uno de los miembros de la pareja confirma que el compañero no es un monstruo en sus deseos y ejecución sexual, que cada uno comparte la universalidad del sexo. La tercera variedad es que a ambos se les asegura que lo que comparten en lo sexual es especial y único. El mejor sexo no constituye tan sólo una simple respuesta física, sino una afirmación madura de amor. Estos autores plantean que la sexualidad es considerada como el nivel más alto y sensible de espiritualidad en el que el ser humano conecta sus emociones y sensaciones, el arte en el que se expresa lo que somos, la esencia de nuestro existir, es una comunicación a nivel biológico, psicológico, de actitudes, sentimientos, emociones, moral, costumbres y cultura; un contacto único y extraordinario al entablar una relación sexual, el cual puede verse afectado por situaciones estresantes influyendo en lo biológico, psicológico, emocional y social. Por ende, el ejercicio de la sexualidad en general, debe ser entendido como la posibilidad de expresar sentimientos de ternura dentro de una relación interpersonal intensa en la que el aspecto más relevante es la intimidad y la comunicación a nivel corporal. Es importante resaltar que además del coito, el apetito sexual puede encontrar su expresión en la intimidad continua, amor y armonía en un permanente interés cultural e intelectual, en el erotismo o en algún romance en la vida. De hecho la estimulación sexual a través de las caricias, masajes y ejercicios de sensibilización de los sentidos, puede llegar a ser extraordinariamente placentera para las personas mayores, incluso si el coito no se realiza.8

De acuerdo con Allen y Martin, ⁷ la necesidad psicológica del contacto físico, el tocarse, abrazarse, palparse y la respuesta tierna ante estos actos es mayor y más intensa que la necesidad sexual. Por ende el contacto físico ha sido denominado el eslabón perdido entre el amor y el sexo.

Según Caprio y Ellis,³ al igual que como sucede con los factores psicológicos, que sirven como estímulos eróticos potentes, la experimentación mutua y la discusión franca constituyen las mejores decisiones para descubrir cuales zonas del cuerpo son las más eficaces para la estimulación sexual del individuo.

Resulta pertinente señalar que nuestro cuerpo posee una gran concentración de terminales nerviosas (denominadas "nervios sexuales"), que cuando se les estimula,

Figura 1.Mecanismos Neurofisiológicos de la respuesta sexual.



Fuente: McCary JL, McCary SP. Cap. 9, Técnicas de estimulación sexual, Sexualidad Humana de McCary, 5ª. Edición, México. Manual Moderno, 1996: pp.139-157.

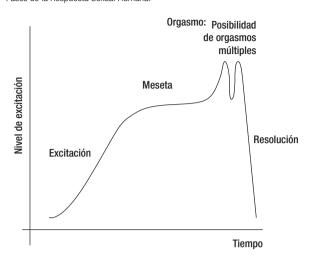
provocan una excitación sexual; estas son las zonas erógenas, de las cuales algunas (consideradas como las más sensitivas) se encuentran localizadas en los órganos sexuales externos y las superficies que los rodean; las regiones internas y externas de los muslos, las nalgas y el abdomen. Las zonas erógenas no genitales se extienden sobre una porción del cuerpo y algunas son más sensitivas que otras. Por ejemplo las glándulas mamarias, las axilas, la espalda, los hombros, el cuello, los lóbulos de las orejas, los parpados y en especial la boca, la lengua, los ojos y la nariz; son zonas con infinidad de terminaciones nerviosas.

De acuerdo con Coleman,³ la excitación sexual tiene lugar cuando los mensajes de los estímulos se envían, por las terminaciones nerviosas sexuales hacia el encéfalo, el cual los trasmite a los centros de la médula espinal lumbosacra, que es el centro que controla los impulsos sexuales (**Figura 1**). La expresión de la sexualidad, es considerada pues; un componente importante en la relación plena como hombre o como mujer que contribuye a la satisfacción de cada miembro de la pareja con el otro y a su satisfacción con la vida.⁸

López y González, 10 comentan que para entenderla es necesario el estudio de cómo se comporta el ciclo de la respuesta sexual humana, el cual se ha dividido en cinco fases: deseo, excitación, meseta, orgasmo, y resolución. Mismas que se describen a continuación (**Figura 2**):

1) Deseo sexual o libido: Es el nombre que recibe el interés por el sexo. Puede alterarse por

Figura 2. Fases de la Respuesta Sexual Humana.

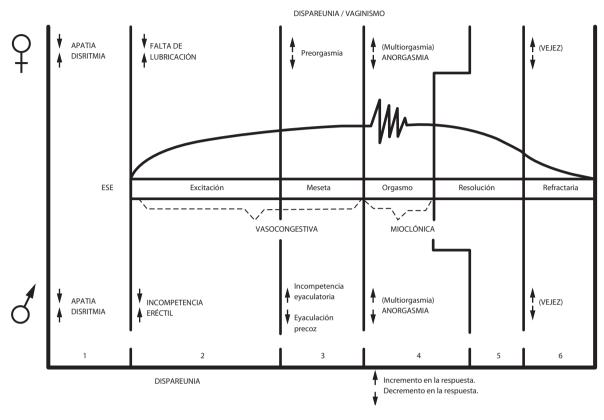


Fuente: McCary JL, McCary SP. Cap. 9, Técnicas de estimulación sexual, Sexualidad Humana de McCary. 5ª Edición, México. Manual Moderno 1996: pp.139-157.

- circunstancias como el ciclo menstrual, el embarazo, la lactancia, la menopausia o aspectos psicológicos, etc.
- 2) Excitación: Es el despertar de los sentimientos sexuales. Pueden producirse por mirar a alguien, el tacto, una fantasía sexual, el olfato, las palabras, o contacto con zonas genitales o erógenas. Puede conducir o no al orgasmo.
- *3) Meseta*: el cuerpo mantiene un elevado estado de excitación y es muy sensible.
- 4) Orgasmo o clímax sexual y los sentimientos de intensa sensación que ocurren en las áreas del cuerpo dan origen a contracciones rítmicas. Las mujeres pueden sentir contracciones en el útero y los hombres eyaculan.
- 5) En la resolución, los cambios corporales vuelven a la normalidad. Los hombres no pueden normalmente excitarse otra vez durante un período (refractario).

Algunas mujeres pueden ser capaces de excitarse y tener un orgasmo nuevamente. Con la edad, este período refractario aumenta. Cada una de estas fases está caracterizada por experiencias subjetivas, eventos objetivos que pueden ser medidos y por sistemas fisiológicos que necesitan estar intactos para que estos eventos ocurran. La excitación, la meseta y el orgasmo, sólo suceden si el cuerpo tiene un buen aporte de sangre, si el sistema nervioso central y periférico están intactos, si existe un buen

Figura 3. Clasificación fisiológica de las disfunciones sexuales.



Fuente: McCary JL, McCary SP. Cap. 9, Técnicas de estimulación sexual, Sexualidad Humana de McCary, 5ª Edición, México. Manual Moderno. 1996: pp.139-157.

soporte muscular y si el balance hormonal del cuerpo es correcto. Cuanto existe una alteración persistente en alguna de las fases de la respuesta sexual, se generan las denominadas disfunciones sexuales.

En este sentido, Masters y Johnson sólo clasificaron las disfunciones como masculinas y femeninas; después Helen Kaplan (1974, 1975 y 1979), en un intento de clasificación fisiológica, las consideró como aquellas en las que la alteración se encuentra, ya sea en la fase vasocongestiva (excitación y meseta) o en la mioclónica (orgasmo), para agregar las que denominó alteraciones del deseo sexual, por lo cuál a la curva de la respuesta sexual conformada por cuatro fases (exitación, meseta, orgasmo, resolución) se han agregado dos más: estimulo sexual efectivo (ESE) y refractaria. Para un análisis adecuado de las disfunciones de cada fase bastará que se produzca un incremento o decremento en cada una de ellas (**Figura 3**).9

SEXUALIDAD DEL PACIENTE CON CÁNCER

Algunos autores destacan que las enfermedades crónicas tienden a alterar las fases de deseo y excitación sexual, y pueden provocar pérdida del interés sexual desde etapas tempranas, para lo cual influyen tanto factores físicos como psicológicos. Esta pérdida se ve reflejada en la calidad de vida del paciente, considerada como un aspecto importante en la atención del paciente oncológico. Entendiendo que la sexualidad es un aspecto de la calidad de vida que a pesar de su importancia y significado para los pacientes; se le ha restado valor. En muchos casos, debido al desconocimiento y falta de habilidades para la detección y tratamiento de alteraciones sexuales, sin mencionar las actitudes del equipo médico hacia la sexualidad. 12 De acuerdo con Die Trill 12 es común escuchar entre miembros del personal médico comentarios como: "no es parte de mi trabajo, debería estar satisfecho con

Tabla 1.Variables que afectan la sexualidad del paciente oncológico.

Enfermedad: Cáncer	Tratamiento	Impacto emocional
Anemia	Quimioterapia: drogas	Personalidad
Anorexia	Radioterapia	Creencias
Debilidad	Cirugía	Estilos de afrontamiento
	Amputaciones	Motivaciones
	Cambios en la imagen corporal	Temores
		Angustias
		Trastornos de la imagen corporal

Fuente: Grau Abalo JA, Llantá Abreu MC, Chacón RM, Fleites GG. La sexualidad en pacientes con cáncer: algunas consideraciones sobre su evaluación y tratamiento. Rev Cubana Oncol 1999; 15(1):49–65.

estar vivo, sacaría el tema si estuviera casado(a), si hubiera algún problema me lo diría, el problema desaparecerá con el tiempo"; los cuales interfieren con el tratamiento integral del paciente oncológico.

Nuestra experiencia clínica orienta a que en la consulta médica es frecuente escuchar cosas como: "al paciente no le importa este tema, pues está más preocupado por no morir o que es normal debido a los tratamientos médicos" (situación que implica no prestar atención).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México, por Alvarado y colaboradores, ¹³ se informe que 89% de los pacientes encuestados manifiestan no haber abordado el tema de sexualidad con el médico (actividad sexual o de posibles disfunciones). Aún cuando 65% de estos pacientes manifestó que el cáncer modificó su vida sexual considerablemente. Por lo tanto, la sexualidad se ve afectada por distintos factores que pueden ser englobados en tres categorías principales: la enfermedad, los tratamientos oncológicos, todavía muy agresivos y, por supuesto, el impacto emocional que la condición de estar enfermo de cáncer genera (**Tabla 1**).¹¹

Rubio y colaboradores,¹⁴ mencionan que el tratamiento con quimioterapia influye en la disminución de los niveles de satisfacción sexual en pacientes con linfoma no Hodgkin; afectando una o más de las fases del ciclo de la respuesta sexual: deseo, excitación y orgasmo. Además de las alteraciones provocadas por los tratamientos, es importante notar que muchas de las alteraciones sexuales ya existentes antes del diagnóstico de la enfermedad pueden exacerbarse con éste. Tal como lo reporta Alcántara

y colaboradores,¹⁵ en el cual se menciona que 60% de la población estudiada presentó un deseo sexual disminuido, aún cuando 67% del total de la población no había recibido tratamiento oncológico al momento de la evaluación.

De acuerdo con Grau Abalo y colaboradores,¹¹ la prevalencia de disfunciones sexuales oscila entre 35% y 85% en hombres y mujeres debido a la enfermedad y tratamientos. Siendo los pacientes con afecciones ginecológicas y genitourinarias los más perturbados. Aún cuando no está informado en la bibliografía; en la clínica es muy común observar alteraciones en la sexualidad en pacientes con linfoma, leucemia, mieloma, cáncer de cabeza y cuello, piel y partes blandas, entre otras neoplasias.

Con base en DSM-IV,16 "las disfunciones sexuales se caracterizan por una alteración del deseo sexual, por cambios psicofisiológicos en el ciclo de la respuesta sexual y por la provocación de malestar y problemas interpersonales". Éstas comprenden los trastornos del deseo sexual (deseo sexual hipoactivo, trastorno por aversión al sexo), trastorno de la excitación sexual (trastorno de la excitación sexual en la mujer, trastorno de la erección en el varón), trastornos del orgasmo (disfunción orgásmica femenina, disfunción orgásmica masculina, eyaculación precoz), trastornos sexuales por dolor (dispareunia y vaginismo), disfunción sexual debido a una enfermedad médica, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no específica.

Ahora bien, una alteración sexual en el paciente con cáncer se clasifica como: disfunción sexual debida a una enfermedad médica y/o disfunción sexual inducida por sustancias. 16 Para su evaluación, es importante tener en cuenta diversos factores como la edad, experiencia del individuo, frecuencia y cronicidad de los síntomas, el malestar subjetivo y el efecto sobre otras áreas de actividad. Para conocer las causas biológicas y psicológicas de las alteraciones sexuales, se requiere que exista alteración sexual. Entre las causas informadas en la bibliografía encontramos: afección en el sistema nervioso central y periférico, desbalance hormonal, insuficiente aporte de sangre en el cuerpo, demencia difusa, medicamentos tranquilizantes, así como antecedentes previos de disfunción sexual. Lo cual a su vez empeora la comunicación con la pareja, existen problemas de imagen corporal, trastornos del estado de ánimo o ansiedad, ausencia de recursos económicos y falta de apoyo social.¹⁷ De tal forma que, en la disminución del deseo sexual en pacientes con cáncer, desde la perspectiva física; se presenta depresión del sistema nervioso central debido a dolor generalizado y fatiga, demencia difusa o medicación tranquilizante. Algunos medicamentos antieméticos y opioides elevan los

Tabla 2.Disfunciones Sexuales de acuerdo con el tipo y localización del cáncer.

Cáncer	Localización	Disfunción Sexual
Ginecológico	Mama Cérvix Vulva Ovario Endometrio	Apatía sexual Dispareunia Disrritmia Vaginismo Falta de lubricación Anorgasmia
Genitourinario	Testículos Próstata Pene	Apatía sexual Dispareunia Disfunción eréctil Disfunción eyaculatoria Eyaculación precoz Anorgasmia
Gástrico	Vejiga Vesícula Páncreas Hígado Estómago Intestino	Apatía sexual Dispareunia Disrritmia Vaginismo Falta de lubricación Disfunción eyaculatoria
Cabeza y cuello	NasofaringeBucofaringeLaringeTiroidesOculares	Apatía sexual Disrritmia
Piel y partes blandas	 Melanomas Sarcomas Tumores óseos	Apatía sexualDispareuniaDisrritmia
Hematológicos	Leucemias Mielomas	Apatía sexualDisrritmiaDisfunción eréctil

Fuente: Die Trill M. Sexualidad y cáncer. Capítulo 57. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P y Espinosa E. Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Editorial Médica Panamericana. España. 2007: pp 595 – 601.

Disfunciones Sexuales en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Cancerología: INFO-CÁNCER: En www.infocancer.org.mx (Recuperado el 25 de Noviembre del 2009).

niveles de prolactina y ello disminuye el deseo sexual.¹¹ En este sentido, Die Trill,¹² menciona que el cáncer y sus tratamientos pueden afectar la sexualidad del paciente oncológico a través de cuatro vías principales:

- Produciendo problemas físicos que impiden dar y recibir placer sexual.
- Provocando alteraciones en la imagen corporal.
- Generando el desarrollo de sentimientos como miedo, angustia, tristeza, etc.
- Produciendo modificaciones en los roles y relaciones que mantiene el paciente.

Es importante señalar, que estas vías están relacionadas entre sí, pues si una se ve afectada, muy probablemente las demás también.

Tabla 3. Disfunciones sexuales con base en el tratamiento oncológico.

Tratamiento	Disfunción Sexual	
	Apatía sexual	
	Disrritmia	
Cirugía	Dispareunia	
on agia	Disfunción eréctil	
	Disfunción eyaculatoria	
	Anorgasmia	
	Apatía sexual	
	Disrritmia	
Quimioterapia	Dispareunia	
Quimioterapia	Falta de lubricación	
	Disfunción eréctil	
	Anorgasmia	
	Apatía sexual	
	Disrritmia	
Radioterapia	Dispareunia	
	Falta de lubricación	
	Disfunción eréctil	
	Apatía sexual	
Hormonoterapia	Disrritmia	
	Disfunción eréctil	
	Anorgasmia	

Fuente: Die Trill M. Sexualidad y cáncer. Capítulo 57. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E. Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Editorial Médica Panamericana. España. 2007: pp. 595 – 601.

Disfunciones Sexuales en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Cancerología: INFO-CÁNCER: En www.infocancer.org.mx (Recuperado el 25 de noviembre de 2009).

En la bibliografía se informa que las alteraciones sexuales en pacientes oncológicos están en función de la localización del tumor (**Tabla 2**) el tipo de tratamiento que reciban (**Tabla 3**) y el impacto emocional que estas generen.

Los tratamientos oncológicos pueden dañar una o más de las fases de la respuesta sexual (antes descritas) al impactar sobre las emociones, componentes centrales o periféricos del sistema nervioso, el sistema vascular pélvico y el eje hipotálamo-pituitario-gonadal.¹¹

Así mismo, en distintas fuentes se informa que las disfunciones sexuales observadas en pacientes oncológicos, varían incluso dependiendo tanto del tratamiento como de la localización del cáncer (**Tabla 2**). 12,18

Respecto al impacto emocional, es frecuente que el paciente manifieste; ansiedad, depresión, angustia, irritabilidad, baja autoestima, ideas de muerte, alteraciones de la imagen corporal, miedo al rechazo o al fracaso, etc., el paciente envuelto en todas estas emociones se ve dificultado en su sexualidad aunado a las repercusiones fisiológicas.¹⁹

▶ Conclusiones

Es importante tomar en cuenta que partiendo de una definición más amplia de la sexualidad, dichas alteraciones no sólo ocurren en las fases de la respuesta sexual humana; éstas pueden presentarse en la propia sexualidad del paciente como individuo y, no sólo en relación con su pareja.

De esto, es posible concluir que las disfunciones sexuales no tratadas, repercuten directamente en la calidad de vida de las personas, en las relaciones personales, sociales y laborales, afectando directamente la autoestima, etc. Al respecto, creemos que los pacientes que informan sobre alguna alteración sexual, deben recibir consejería o atención de parte del equipo de salud que le atiende, o en su defecto, ser canalizados con el especialista indicado; con ello, se verán muy beneficiados. Sin embargo, este hecho comúnmente no ocurre en la interacción médico-paciente durante la consulta. Es importante notar que el paciente muchas veces tiende a no plantear al médico las inquietudes sobre su sexualidad por pena, temor a ser criticados o rechazados, por morbo, por considerarlo una condición normal a consecuencia de la enfermedad y tratamientos.

REFERENCIAS

- Álvarez-Gayou JL. Técnicas y procedimientos conductuales. En: Sexoterapia integral. México. Manual Moderno, 1986: pp 195-215.
- Carballo VS. Educación de la expresión de la sexualidad humana. Revista educación 2002;26(1):29-46.
- McCary JL, McCary SP. Técnicas de estimulación sexual. En: Sexualidad Humana de McCary. México. Manual Moderno, 5ª edición, 1996: pp 139-157.

- Caricote EA. Influencia de los padres en la educación sexual de los adolescentes. Mérdida-Venezuela. Educere Universidad de los Andes, 2008: pp 79-87.
- Souza M. Acerca de la relación inadecuada de la sexualidad en la relación médico-paciente. Trabajo presentado en el IX Congreso Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., San Luis Potosí, S. L. P., 1985.
- Martínez y Ballesteros. Dos en uno: ¿Cómo lograr una armonía en nuestra relación de pareja?, Bogotá. Edit. Grijalbo, S.A. 1998: p 169.
- Leslie MJ, McCary SP. ¿Por qué la educación sexual? En: Sexualidad humana de McCary. México. Manual Moderno, 5th Edición, 1996: pp 3-23
- Victoria VB. Sexualidad, amor y envejecimiento. Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, 2004: p 245.
- McCary JL, McCary SP. La respuesta sexual y sus disfunciones. En: Sexualidad Humana de McCary. México. Manual moderno, 4^{ta} Edición, 1983: p. 58
- López RE, González FE. Sexualidad y cáncer: toxicidad y tratamientos de soporte. Oncología 2005;28 (3):164-169.
- Grau Abalo JA, Llantá Abreu MC, Chacón RM, Fleites GG. La sexualidad en pacientes con cáncer: algunas consideraciones sobre su evaluación y tratamiento. Rev Cubana Oncol 1999;15(1):49–65.
- Die Trill M. Sexualidad y cáncer. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, et al. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. España. Médica Panamericana. 2007: pp 595 – 601.
- Alvarado AS, Rojas CE, Diez MF, et al. Disfunciones sexuales en pacientes con cáncer posquimioterapia, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. Estudio piloto. México. Gac Mex Oncol 2008;7(2):35–39.
- Rubio CA, Alvarado AS, Lozano ZV. Satisfacción sexual en pacientes con linfoma no Hodgkin durante el tratamiento de quimioterapia (resultados preliminares). México. Gac Mex Oncol 2008;7(2):56-62.
- Alcántara BM, Jiménez RMA, Diez MF, Alvarado AS. Ansiedad asociada a disfunción eréctil en pacientes con cáncer de testículo. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. México. Gac Mex Oncol 2008:7(2):29-34.
- Firts MB. Trastornos sexuales y de la identidad sexual. En: DSM–IV. Manual de Diagnóstico Diferencial, Barcelona. MASSON 1996: pp 505–506
- López E. González E. Sexualidad y Cáncer: toxicidad y tratamientos de soporte. Rev Oncología Granada 2005; 28:58-63.
- Disfunciones Sexuales en pacientes con cáncer. Archivo del Instituto Nacional de Cancerología. Disponible en: www.infocancer.org.mx, (consultado el 25 de noviembre de 2009).
- Vecino BS, Urbano SS. Los trastornos sexuales. En: Die Trill M. Psicooncología. España. Ades, 2003: pp 379-390.

The role of chemotherapy in hormone receptor positive advanced breast cancer

El papel de la quimioterapia en cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

H Barrios Carlos

▶ ABSTRACT

In breast cancer tumor heterogeneity and treatment individualization are clearly recognized and in some way validated concepts.

Patients with advanced hormone receptor positive breast cancer and slow progressing disease are usually selected for hormonal therapies. However, in cases with visceral involvement considerable controversy exists regarding the best approach and the proper sequencing of cytotoxics and hormonal agents. For some, the perception is that chemotherapy while being clearly more toxic is somehow more effective than hormonal therapy and therefore should be considered the preferred treatment option. While this could be acceptable in cases of visceral crisis with rapidly progressive symptomatic disease, definitive evidence supporting the superiority of chemotherapy over hormonal manipulation in most cases with visceral involvement is lacking.

In this review, we examine some of the available evidence exploring the use of current chemotherapy in hormonal receptor positive metastatic breast cancer. Furthermore, we discuss data with the use of hormonal

▶ RESUMEN

En el cáncer de mama, los conceptos de heterogeneidad tumoral y tratamiento individualizado son reconocidos y de cierta forma ya validados.

Pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y con enfermedad lentamente progresiva son generalmente seleccionadas para tratamiento hormonal. Entretanto en casos donde hay comprometimiento visceral existe controversia con relación a la mejor estrategia o secuencia mas adecuada de quimioterapia y agentes hormonales. Para algunos, la percepción es que la quimioterapia, mientras más tóxica es de cierta forma mas eficaz que el tratamiento hormonal y por este motivo debería ser considerada como la opción preferencial de tratamiento. Mientras esto puede ser aceptable en casos de crisis visceral con enfermedad rápidamente progresiva y sintomática, evidencias definitivas que soporten la superioridad de la quimioterapia sobre tratamiento hormonal en la mayor parte de los casos con metástasis viscerales. En esta revisión, examinamos parte de la evidencia que explora el uso de la quimioterapia en el cáncer de mama receptor hormonal positivo avanzado. Todavía, discutimos informaciones sobre el uso de hormonoterapia en la misma situación sosteniendo que mismo en presencia de metástasis viscerales, por lo menos en casos

Instituto do Câncer Hospital Mãe de Deus e Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence: Carlos H Barrios. PUCRS School of Medicine. Padre Chagas 66, conj 203, Porto Alegre, RS, Brazil, 90570 080. Telephone: +55 51 3222 78 52. Fax: +55 51 3346 2217. Cell Phone: +55 51 9840 0425. E-mail: chbe@via-rs.net

agents in the same situation indicating that even if visceral involvement is documented, at least in cases with no visceral crisis, endocrine manipulation could be the preferred therapeutic alternative based on its documented efficacy and favorable toxicity profile. The particular subgroup of patients with HER-2 over-expression and hormonal receptor positive disease is also discussed.

Eventually, most patients with endocrine dependent metastatic breast cancer will require chemotherapy as part of their management once they develop resistance to hormonal agents. However, there is no data establishing that the earlier administration of cytotoxic agents results in a better survival in most cases.

Key words: Breast neoplasms, hormonal receptors, estrogen, chemotherapy, Brazil.

sin crisis visceral, manipulación endocrina puede ser la alternativa preferida con base en su eficacia documentada y perfil de tolerancia favorable. El grupo de pacientes con hiper-expresión de HER2 y receptores hormonales positivos también será discutido.

Eventualmente, todas las pacientes con cáncer de mama metastático con sensibilidad hormonal van a necesitar tratamiento con quimioterapia una vez que desarrollen resistencia a los agentes hormonales. Entretanto, no hay informaciones que indiquen que administrar quimioterapia mas temprano resulte en un aumento de sobrevida en la mayor parte de los casos.

Palabras clave: Cáncer de mama, receptores hormonales, estrógeno, quimioterapia, Brasil.

▶ Introduction

About two thirds of breast cancer patients do express hormone receptors and probably are to some degree dependent on estrogen and progesterone for development, growth and progression.^{1,2} Even though most cases present at early stages, in spite of the advances in adjuvant therapy, a significant proportion will develop recurrent metastatic disease.³ In these situations treatment is palliative in nature as most of these patients die as a consequence of progressive disease with a median survival around 2.5 years.^{4,5}

In hormonal receptor negative disease, chemotherapy, anti-angiogenic therapy and anti-HER-2 directed therapy are the main available approaches.⁶ In these situations, chemotherapy has been unquestionably the basic first line treatment alternative.⁴⁻⁶ However, recent and preliminary but very provocative data suggests impressive results with combinations of targeted agents with no chemotherapy as first line therapy in a phase II trial.^{7,8} The concomitant blockade of both the anti-angiogenic and the HER-2 growth factor pathways seems to result in a relatively high response rates with a favorable toxicity profile. Other dual pathway blockade strategies are being explored. These will approaches will eventually need validation in randomized trials.

The HER-2 positive population represents approximately 20% of all breast cancer patients. The treatment and the prognosis of this sub-group have been

revolutionized with the introduction of the monoclonal antibody Trastuzumab. 9,10 While 50% of these patients have hormone receptor negative disease and require anti-HER-2 therapy in combination with cytotoxics, the other 50% do express estrogen or progesterone receptors and recent data suggests that they could be adequately treated with anti-hormonal plus anti-HER2 blockade in the metastatic setting. 11

In hormonal receptor positive metastatic disease we frequently face the controversy of initiating therapy with cytotoxics or with endocrine manipulations.⁴⁻⁶ In the very symptomatic patient with a significant volume of disease and visceral compromise the indication of chemotherapy is supported by the perception of a more rapid and higher response rate. 12 However, it is important to recognize that the discriminant factor is not the visceral involvement by itself but the clinical and functional consequences of the organ compromise on an individual patient. Endocrine responsive patients with liver or lung metastasis and no or very few clinical symptoms do have both chemotherapy and hormonal therapy as therapeutic alternatives. We should also consider that therapy of metastatic disease intends to palliate symptoms, improve the progression free survival (PFS) and overall survival (OS), improve quality of life and above all, increase or prolong the time to chemotherapy.

There are a number of factors that may help us predict the likelihood of a response to endocrine manipulation. Among those, we can consider a longer disease free interval, soft tissue or bone only disease, an older patient, menopausal status, better performance status, the ER/PR status, and possibly the level of the hormonal receptor expression. By the same token, the absence of these elements may indicate a higher likelihood of benefit with cytotoxic treatment. In this review we address some of the evidence that explores the indication of chemotherapy versus hormonal therapy in hormone receptor positive disease in metastatic breast cancer.

▷ CHEMOTHERAPY RESULTS IN EARLY HORMONAL RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER

The significant improvement in the results obtained with adjuvant therapy in the treatment of early breast cancer over the last few decades should not prevent us to recognize the limitations of this approach. A large body of evidence clearly demonstrates that a significant proportion of patients are cured just with the surgical procedure itself and do not require any further treatment. We base our treatment decision in the perceived risk of recurrence and end up treating all or most patients because we cannot identify the ones that require treatment. Furthermore is important to note that another significant portion of patients develop recurrent disease in spite of the adjuvant therapy delivered. These patients are either primarily resistant or eventually develop resistance to our treatment and may actually benefit from therapy by extension of the recurrence-free period.

In early disease, unfortunately, most studies have not been adequately designed to definitively answer the question of the response to chemotherapy in hormone positive early disease. Most of the information available comes from sub-group analysis of large trials that included both hormone positive and negative patients treated with the same approach. In one such subgroup analysis of the yet to be published Intergroup Trial 0100 that randomized patients with positive axillary nodes to receive tamoxifen *vs.* chemotherapy concomitantly or sequentially with the anti-estrogen, those patients with high estrogen receptor expression derived no benefit from the addition of the chemotherapy.¹³

In an effort to identify who are the patients that may be spared form adjuvant cytotoxics a retrospective analysis based on the expression of 21 genes was able to select a sub-group comprising 25% of the patients in NSABP B20 that benefited from the introduction of CMF treatment. ¹⁴ In the other 75% of patients, hormonal therapy alone resulted in the same survival results with no added benefit from the chemotherapy. Analysis of the Intergroup 0100 patients by the same 21 gene platform,

has confirmed that a significant proportion of patients with low risk score for recurrence, even though having a worse prognosis do not have added benefit from the addition of FAC chemotherapy.

Other large adjuvant trials and analysis have produced similar results. One retrospective analysis of the CALGB trial that compared AC vs. AC-T suggests that the response to the introduction of paclitaxel to the four cycles of AC backbone was apparent only in the subgroup of patients with negative hormonal receptors. The larger subgroup of patients with ER positive and HER2-negative disease did not derive any benefit form the introduction of the taxane.

The neo-adjuvant is another particularly interesting setting where we can explore the differential response to chemotherapy in the hormone positive and hormone negative populations. Unquestionably, a large number of trials show that endocrine receptor negative tumors derive more benefit from chemotherapy as evidenced by a consistent and reproducible higher rate of pathological complete response rate. 16-21 MD Anderson investigators recently developed a nomogram to predict the chance of developing a pathological complete response to neo-adjuvant chemotherapy. Estrogen receptor expression was found to be an independent predictor of the pathological response.²² Furthermore; there are suggestions that in ER positive disease, both hormonal and chemotherapy approaches may result in similar rates of pathological complete remissions and breast conserving surgery.²³

Finally, a very elegant albeit retrospective review performed by GALGB investigators demonstrates significant differences in the benefits obtained with adjuvant chemotherapy in hormone receptor positive and hormone receptor negative patients. ²⁴ Although not including a hormone only treatment group this analysis suggests that most of the benefit derived form adjuvant chemotherapy in sequential trials is observed in the hormonal receptor negative group. This indicates that the effect of adjuvant chemotherapy is different in hormonal receptor positive and negative populations.

It is critical to recognize that most of these results should be considered suggestive as they have been generated retrospectively in subset analysis as previously stated. Even though there is certain consistency in the idea that chemotherapy shows modest activity in hormone positive disease, we should recognize that many of the analyses we have discussed being retrospective do not include the complete sample of cases included in the original trials, there is no report of central hormone receptor testing or review and most importantly, there is no clear prospective definition of what represents a positive test.

To make the issue more complicated some similar analysis of a number of more recently performed trials have not shown a differential effect according to hormonal receptor expression. Among these, the MA.21 study comparing dose dense CEF, EC-T and AC-T, the GEICAM 9906 comparing FE90C *vs.* FE90C-T, the BCIRG 001 (TAC *vs.* FAC) and the AGO trail (dose dense ETC *vs.* EC-T).²⁵⁻²⁸

It is amazing after so many years and so many trials that this fundamental question remains today with no definitive answer, still controversial and in need of a properly designed randomized clinical trial.

Just as we have discussed in early disease, it remains surprising that chemotherapy relationship to ER expression has received little attention also in the setting of advanced or metastatic breast cancer. Many randomized trials have included patients irrespective of their hormonal expression status.²⁹⁻³² Furthermore, the results of the sub-group of patients with receptor positive disease have not been consistently analyzed as a separate group.

If one looks at the criteria used to select metastatic breast cancer patients for inclusion in randomized trials, there has not been a consistent and deliberate attempt to select for a more aggressive phenotype. Even though patients are sometimes selected after being considered hormonally refractory or resistant, or having a short disease-free interval after adjuvant therapy, they have not been selected according to extent of disease or symptoms associated with visceral involvement. We should recognize that this may not be necessarily easy to do. However, it is possible that some natural selection may be in place as patients with slower progression and indolent disease would preferentially be treated or accrued to hormonal manipulation trials or strategies. So it remains difficult to clearly define the proper role of chemotherapy versus hormonal therapy as first line treatment for a significant proportion of patients with advanced breast cancer.

A number of trials and a large meta-analysis have addressed the question with some interesting results. One initial small trial compared a variety of cytotoxic agents and hormonal manipulations in a group of patients with metastatic breast cancer. While the results favored chemotherapy in terms of response rate and survival in the pre-menopausal patients, in the older patients the results were equivalent.³³

A larger randomized trial conducted by New Zealand and Australian investigators explored three

interesting strategies to treat patients with metastatic breast cancer. The concomitant administration of tamoxifen and doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) was compared with the chemotherapy followed by the hormonal treatment upon progression vs. the opposite sequence of tamoxifen followed by AC.34 As expected, the initial response rate to the chemotherapy was higher (45% vs. 22%). Interesting, the response rate for the combination of AC plus Tamoxifen was 51%. However the combined response rate to the sequential approach was similar (42% vs. 46%) for both sequencing arms. More importantly, the survival was almost identical in the three arms with no sub-group showing survival advantage by receiving earlier chemotherapy. The authors conclude that initial hormonal therapy should be an appropriate strategy in this population. In an analysis of adverse prognostic factors for survival, liver involvement, poor PS, prior adjuvant chemotherapy and a short disease free interval were identified as associated with worse results.

In another study addressing again the sequencing issue, investigators treated patients over the age of 65 with tamoxifen or CMF with a crossover design. Response rates were somewhat higher with the anti-estrogen and survivals also favored the tamoxifen group. This trial of hormonal therapy included ER negative patients as well, what makes these results very difficult to interpret.³⁵

Furthermore, most of these earlier studies included hormonal agents and cytotoxic regimens that can be considered outdated by today standards.

The most compelling available evidence addressing this question comes from a meta-analysis performed combining trials conducted form 1963-1995. Over 50% of the patients included had visceral metastasis and there was no difference in survival when comparing initial endocrine treatment versus chemotherapy. Little information was presented on safety and tolerability although some of the trials reported more toxicity with the chemotherapy.

With all the caveats and limitations that can be applied to the analysis and the conclusions of these studies, the comparative efficacy of initial chemotherapy or endocrine manipulation in metastatic breast cancer remains uncertain. There is no question that patient selection is critical to help the clinician to solve the question on an individual case. However, it is safe to conclude that in other than the patient with aggressive and rapidly symptomatic visceral metastatic disease that requires chemotherapy, in all other patients initial hormonal therapy remains probably a very good and appropriate option to consider.

Table 1.Selected results of studies assessing the efficacy of endocrine agents in HER-2 positive, HR-positive advanced breast cancer.

Author	Setting	N° HER-2 (+)	Regimen	ORR (%)	PFS (m)
Ellis ³⁹	Neo-adjuvant	23	Tamoxifen	17%	NR
		16	Letrozole	69%	NR
Smith ⁴⁰	Neo-adjuvant	9	Tamoxifen	22%	NR
		12	Anastrozole	58%	NR
Mackey ⁴¹	Metastatic	104	Anastrozole	6.8%	2.4
		103	Anastrozole + Trastuzumab	20.6%	4.8 *
Johnston ¹¹	Metastatic	108	Letrozole	15%	3.0
		111	Letrozole + Trastuzumab	28%*	8.2*
Robertson ⁴²	Metastatic	102	Fulvestrant	9%	NR

^{*} Statistically significant difference

► TREATMENT OF HORMONAL RECEPTOR-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER WITH HER2 OVER-EXPRESSION

HER-2 over-expression has been associated with more aggressive disease and worse prognosis. Approximately 50% of these patients present with concomitant hormonal receptor expression and are therefore amenable to receive anti-estrogen therapy. On the other hand of all ER positive patients approximately 10% should have HER-2 over-expression. A number of pre-clinical and clinical data suggests that the expression of the growth factor pathway may result in endocrine resistance. In fact one of the proposed mechanisms for the development of tamoxifen resistance is increased signaling through the HER2 family of receptors. ³⁷⁻³⁸

With the introduction of the Aromatase Inhibitors (AI) some studies have explored the comparison of these agents with tamoxifen in this setting (**Table 1**). As neo-adjuvant treatment, the comparison in the HER-2 population suggests a somewhat higher response to the AIs, although the evidence supporting this conclusion is based in a very small number of patients.^{39,40}

In the metastatic patient with HER-2 over-expression and hormone receptor positive disease there are two important randomized trials to discuss. The first compared anastrozole as a single agent with the combination of anastrozole and trastuzumab in 208 patients. ⁴¹ This trial showed that the prognosis of patients treated with the hormonal agent alone was very poor, with a progression free survival (PFS) of only 2.4 months. The combination doubled the PFS to 4.8 months but essentially confirmed the poor outcome in this group of patients when treated with trastuzumab and an AI. The response rate was only 6.8%

for the anastrozole group suggesting that an inadequate response of these ER expressing HER-2 positive patients to endocrine therapy.

The other study explored the combination of lapatinib, a EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitor in combination with letrozole versus letrozole as a single agent. The investigators presented data on 1286 randomized patients of which a total of 219 had overexpression of HER-2. The PFS in this last group of patients was significantly prolonged from 3.8 months in the letrozole arm to 8.2 months in the combination (p = 0.019). At the same time patients treated with the combination experienced a higher overall response rate (28% vs. 10% respectively; p = 0.021). These results confirm the poor response and prognosis associated with this patient population when treated with single agent aromatase inhibitors. Whether the introduction of chemotherapy would result in better results awaits a more definitive comparison.

Finally, a retrospective pooled analysis from data resulting from 10 different centers explored the estrogen receptor antagonist fulvestrant in a group of 102 patients with HER-2 positive metastatic breast cancer patients. Five of the patients received concomitant trastuzumab and the anti-estrogen. The reported clinical benefit rate (CBR) was 42% (1 CR 8 PR and 34 SD \geq 6 months). In those patients with CBR the median duration of fulvestrant therapy was 14 months.⁴²

DISCUSSION

Breast cancer is currently recognized as a collection of different diseases with different prognosis and distinct response to available therapies. Gene expression based classifications have initiated and are leading a revolution in the way we approach the disease. It is however very surprising that even though we have been dealing with hormonal receptor expression for so many years we still lack definitive information on the real chemotherapy response in some subgroups of ER and PR positive patients.

Estrogen and progesterone receptor positive breast cancer represent the majority of patients with the disease. In the advanced disease population, the treatment being palliative in nature, the initial choice of therapy should unquestionably consider an endocrine agent. There is no major controversy in the indication of hormonal therapy in the patient with a long disease free interval, slow progressive disease with only bone or soft tissue involvement. However, in the patient with some visceral involvement there are some that believe that chemotherapy should be the selected first alternative. It is important to consider that not all visceral involvement is the same. We should clearly differentiate those patients that present with symptomatic, rapidly progressing lung and or liver involvement were the introduction of cytotoxics may represent the best therapy to manage the disease. Other types of visceral involvement do not necessarily need chemotherapy administration and should be managed with a less toxic hormonal manipulation first. The evidence at hand, even with limitations, suggests that this approach does not compromise long term disease outcome. One the other hand, there is absolutely no evidence indicating that the administration of chemotherapy is essential as the first approach in this group of patients. In the patient with metastatic incurable disease, the delay until the initiation of cytotoxic treatment should be valued as a very worthy endpoint.

One other aspect of this discussion is that considering hormonal receptor expression as a differentiating element in breast cancer we need to accept that the question has not been explored as consistently and appropriately as other aspects of the disease. Furthermore, a critical look at hormonal expression indicates that at the genomic level we can identify at least two different populations, luminal A and B, with distinct clinical behavior and treatment response. Further characterization of these particular sub-groups will certainly help us to identify populations that may be spared of chemotherapy. This seems to be clearly the case in some patients with early disease where we the available evidence indicates no added benefit of chemotherapy when compare to isolated endocrine manipulation.

The evidence at hand clearly suggests that endocrine dependent breast cancer does respond to a lesser degree to cytotoxic treatment as compared to hormonal receptor negative disease. The clinical management of patients with advanced disease should take in consideration this notion. As this review clearly demonstrates, the literature is scarce in definitive information in this regard. Both in early as well as in advanced disease mostly retrospective information indicates that hormone expression decreases the chance for a chemotherapy benefit. However, in view of the limitations of mostly retrospectively generated data, a more definitive conclusion awaits properly conducted clinical trials.

As a clear example on how to go forward in this area, in the HER-2 over-expressing ER/PR positive population, the available phase III data suggests that hormonal therapy by itself does not result in significant benefits and the introduction of at least anti-HER2 therapy and probably chemotherapy should be considered. Similarly designed trials should address the comparative efficacy of chemotherapy and hormones in the population of women with HER2 negative endocrine responsive advanced disease.

REFERENCES

- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2001:344:276-285
- Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Breast Cancer Res Treat 2002;76:27-36.
 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects
 of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet
 2005;365:1687-1717.
- Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:974– 984.
- Miller KD, Sledge GW, Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:415-434.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2. 2007. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf (Accessed on 27/09/2009).
- Slamon D, Gomez HL, Kabbinavar FF, et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2008;26:45s. Abstract 1016.
- Pegram M, Chan D, Dichmann RA, et al. Phase II combined biological therapy targeting the HER2 proto-oncogene and the vascular endothelial growth factor using trastuzumab (T) and bevacizumab (B) as first line treatment of HER2-amplified breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100(Suppl 1):20S, (abstract 301).
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.
- Johnston S, Pegram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. Cancer Res 2009; 69 (Suppl):74s. (Abstract 46).
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf (Accessed on 27/09/2009).
- Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemo-hormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial

- results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:37a (abstract 143).
- 14. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006:24:3726-3734.
- Hayes DF, Thor AD, Dressler L, et al. G HER-2 and the response to Paclitaxel in node-positive Breast Cancer. N Engl J Med 2007;357:1496-1506.
- Colleoni M, Gelber S, Coates AS, et al. Influence of endocrine-related factors on response to peri-operative chemotherapy for patients with nodenegative breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:4141-4149.
- 17. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003;21:4165-4174.
- 18. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neo-adjuvant chemo-
- therapy for early breast cancer. Br J Cancer 2004;91:2012-2017.

 19. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004;10:6622-6628.
- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol
- 21. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol 2006;24:1037-1044.
- 22. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:8331-8339.
- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007;110:244-254.
- 24. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006; 295:1658-1667
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313.
- Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE90C versus 4 cycles of FE90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Suppl 1):S20 (abstract 39).
- 27. Burnell M, Levine M, Chapman JA, et al. A randomized trial of CEF dose dense EC followed by paclitaxel versus AC followed by paclitaxel in women with node positive or high risk node negative breast cancer, NCIC CTG MA.21: Results of an interim analysis. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl 1):20S, (abstract 53).
- Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C, et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (P) and cyclophosphamide (C) (ETC) in comparison to conventional schedule chemotherapy in high-risk breast

- cancer patients (≥ 4 + LN). Mature results of an AGO-trial. Breast Cancer
- Res Treat 2006;100(Suppl 1):20S, (abstract 43).
 29. Sjöstrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999:35:1194-1201.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002:20:2812-2823
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-592
- Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2004;22(14S):510.
- Priestman T, Baum M, Jones V, et al. Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer. Br Med J 1977;1:1248-1250.
- A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. J Clin Oncol 1986;4:186-193.
- Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. Ann Intern Med 1986;104:455-461.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002747.
- 37. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. Clin Cancer Res 1998;4:7-12.
- Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. Clin Cancer Res 2004;10:5670-
- 39. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neo-adjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:3808-3816.
- Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neo-adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-5116.
- Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;100 (suppl 1):S5 (abstract 3).
- 42. Robertson JF, Steger GG, Neven P, et al. Activity of fulvestrant in HER2+ advanced breast cancer: Updated analysis. J Clin Oncol 2008;26:abstr 184.

Erlotinib vs. Gefitinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico: Una comparación indirecta de eficacia

Erlotinib vs. Gefitinib in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: An indirect comparison of efficacy

Carlos-Rivera F,¹ Aguirre-Granados Araceli,² Ramírez-Gámez Jocelyn ³

▶ RESUMEN

Objetivo: El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar y constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Tres cuartas partes de los casos se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia de erlotinib y gefitinib cuando son administrados en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con falla a quimioterapia previa.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar estudios comparables en diseño y características de la población investigada. El análisis de eficacia se realizó mediante comparación indirecta ajustada por placebo. Se calcularon razones de riesgo (HR) de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) y tasas ajustadas de respuesta global (RG). La significancia estadística fue establecida en base a pruebas estándar.

Resultados: Dos estudios clínicos multinacionales fase III, aleatorios y doble-ciego, controlados con placebo

▶ ABSTRACT

Objective: Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the most frequent type of lung cancer and represents the leading cause of cancer-related death worldwide. Seventy five percent of the cases present with advanced stages of the disease. This study aimed to compare the efficacy between erlotinib and gefitinib when given to patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of previous chemotherapy.

Methods: A systematic review was performed in order to identify all studies with similar both design and characteristics of the population studied. Efficacy analysis was based on indirect comparison adjusted by placebo. We calculated hazard ratios (HR) of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and adjusted overall response rates. Statistical significance was assessed by using standard tests.

Results: Two multinational phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials (BR.21 study for erlotinib and ISEL study for gefitinib) were selected. Erlotinib was statistically superior over gefitinib for prolonging PFS (HR: 0.744,

1Director de Farmacoeconomía 2Coordinadora de Farmacoeconomía 3Asociada de Farmacoeconomía R A C Salud Consultores, S.A. de C.V. México, D. F. Correspondencia: Fernando Carlos Rivera. Insurgentes Sur No. 598 Piso 2 204 Mza. Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México D.F. Teléfono: (55) 5523 0931. Correo electrónico: fernando. carlos@racsalud.com

(estudio BR.21 para erlotinib y estudio ISEL para gefitinib) fueron seleccionados. Erlotinib resultó estadísticamente superior a gefitinib en prolongar la SLP (HR: 0.744, IC 95%; 0.598 – 0.926; p = 0.0082) y SG (HR: 0.787, IC 95%; 0.620 – 0.997; p = 0.0475). De igual forma, la tasa ajustada de RG fue más alta para erlotinib (10.7% vs. 7.5%; p = 0.0484). El momio de alcanzar RG con erlotinib es 48% más elevado que con gefitinib. **Conclusiones**: Erlotinib ofrece ventajas importantes con respecto a gefitinib en las tres medidas principales de eficacia para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico y falla previa a quimioterapia con platinos.

Palabras clave: erlotinib, gefitinib, cáncer de pulmón de células no pequeñas, técnicas de estimación indirecta, México.

CI 95%; 0.598 - 0.926; p = 0.0082) and OS (HR: 0.787, CI 95%; 0.620 - 0.997; p = 0.0475). Adjusted overall response rate was also higher for erlotinib (10.7% vs. 7.5%; p = 0.0484). The odds of reaching an overall response with erlotinib were 48% higher than with gefitinib.

Conclusions: Erlotinib offers important advantages over gefitinib in the three main efficacy outcomes for treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of previous platinum-based chemotherapy.

Key words: Erlotinib, gefitinib, non-small-cell lung carcinoma, indirect estimation techniques, Mexico.

▶ Introducción

El cáncer pulmonar (CP) es una enfermedad en la cual las células anormales que se encuentran en el epitelio pulmonar se desarrollan descontroladamente. Dentro de los factores de riesgo conocidos para padecer CP se encuentran el tabaquismo, la edad, los antecedentes familiares y la exposición constante a humo de leña, asbesto, radón u otras sustancias químicas.²

La incidencia anual de CP oscila entre 1.2 y 1.35 millones de casos en todo el mundo; es más frecuente en los hombres que en las mujeres (con una razón de 2 a 1) y típicamente se presenta entre los 40 y 70 años de edad.^{3,4} El CP es considerado como la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial;⁵ la tasa de supervivencia a cinco años para todos los estadios apenas alcanza 16%.6 El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más común, representando aproximadamente 80% a 85% de todos los casos.^{5,7-9} En México, durante el año 2007, los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón fueron responsables de 5.7% y 2.5% del total de egresos hospitalarios originados por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente. 10 Las defunciones generadas por este grupo de tumores en el país durante 2008, se ubicaron en quinto lugar dentro de la mortalidad por cáncer en mujeres y en el segundo puesto en hombres, con un total de 6716 decesos.11

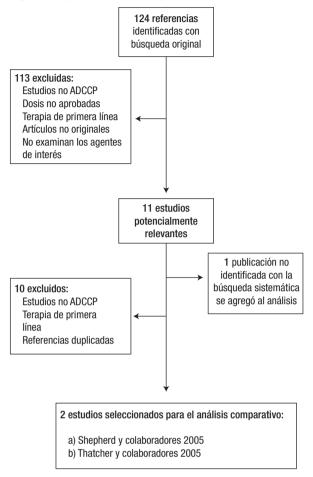
Debido a su elevada incidencia y a que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la

enfermedad, el CP representa un grave problema de salud pública y genera un alto impacto económico y social. Un estudio efectuado mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes con CP en el Instituto Mexicano del Seguro Social reveló un costo anual de tratamiento de \$148 837 (a precios de 2004). Esta cifra resulta mucho menor que los costos estimados en Estados Unidos, donde se sabe que cada mes de tratamiento para CP oscila entre US\$ 3 733 a US\$ 11 496 por paciente.

Los tratamientos empleados en la atención del CP tienen como objetivo prolongar la supervivencia y maximizar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no siempre se puede lograr dicha meta. ¹⁴ El pronóstico para los pacientes con CPCNP es pobre, ya que más de 75% de los casos son diagnosticados en estadios localmente avanzados o con metástasis, lo que impide que sean candidatos a una cirugía de resección. En situaciones como ésta, el tratamiento consiste básicamente en administrar terapia paliativa y sólo un porcentaje de pacientes que goza de buen estatus de desempeño recibe quimioterapia con base en algún platino. La tasa de supervivencia global a cinco años para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico es apenas de 3% a 5%. ^{15,16}

El desarrollo de nuevas terapias y estrategias de combinación de éstas para el tratamiento del CPCNP avanzado significa que actualmente se dispone de varias opciones en diversas líneas de tratamiento. La terapia de elección en primera línea para pacientes con un buen estatus de desempeño consiste en una combinación de

Figura 1.Diagrama de flujo de revisión sistemática y selección de estudios.



ADCCP: Aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo.

quimioterapias, de preferencia aquellas que contienen un platino. En caso de progresión de la enfermedad, se puede recurrir a la administración de agentes como erlotinib o gefitinib. La decisión sobre cuál de estas terapias resulta óptima depende de factores tales como eficacia, perfil de seguridad y características de los pacientes. ¹⁷⁻¹⁹ Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es comparar los parámetros de eficacia de erlotinib y gefitinib utilizados como monoterapia en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico y con falla previa a una o dos líneas de tratamiento. Ante la ausencia de comparaciones directas (estudios head to head), se generó un análisis de comparación indirecta ajustada. ^{20,21}

▶ MÉTODOS

Estrategia de búsqueda: Se llevó a cabo una revisión sistemática en PubMED/Medline, Embase, Cochrane, CancerLit

(National Cancer Institute; clinical trial results), OVID y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en Internet y se dio seguimiento a las referencias bibliográficas de interés. Las palabras clave o términos de búsqueda fueron: "erlotinib", "gefitinib" y "cáncer de pulmón de células no pequeñas". Se impusieron los siguientes límites a la búsqueda: a) que los estudios clínicos fueron en humanos; b) pacientes mayores de 18 años; c) publicación en texto completo y en idioma inglés o español. La búsqueda está actualizada hasta abril de 2009.

Criterios de elegibilidad: Por motivos de análisis, sólo se incluyeron estudios clínicos controlados con placebo, cuya población de estudio estuviera conformada exclusivamente por pacientes con CPCNP y donde la molécula de estudio, erlotinib o gefitinib, haya sido administrada como monoterapia (en dosis y esquemas aprobados¹⁷). Se excluyeron estudios de farmacocinética, investigaciones retrospectivas y estudios no aleatorizados.

Selección de estudios y extracción de datos: Dos de los autores (AA, IR), revisaron independientemente cada uno de los resúmenes de las 124 referencias identificadas con la estrategia de búsqueda, para excluir aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión; también se encargaron de revisar el texto completo de los estudios potencialmente relevantes. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de la selección de estudios. La calidad de los artículos fue evaluada mediante la escala de PEDro (Physioterapy Evidence Database). Esta escala considera dos aspectos: 1) la "verosimilitud" (o "validez interna") del ensayo y 2) si contiene suficiente información estadística para hacerlo interpretable.²² Los principales datos relacionados con el diseño del estudio, las características de la población reclutada y resultados originales de eficacia y seguridad fueron recolectados en un formato estandari-

Medidas de eficacia: Se registraron las razones de riesgo (hazard ratio, HR) de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) del agente activo (erlotinib o gefitinib) en relación al uso de placebo. De igual forma, la proporción de pacientes con respuesta global (completa o parcial, RG) en cada grupo de estudio fue tomada en cuenta para la investigación. Es importante mencionar que las variables tiempo de falla y tiempo libre de progresión fueron aceptadas como equivalentes. Aunque estrictamente ambas definiciones no son idénticas, en las revisiones sistemáticas y meta-análisis suelen emplearse como términos intercambiables o al menos considerarse comparables entre sí e incluso con respecto a otras variables como tiempo para progresión. 23-25

Análisis estadístico: Las HR de SLP y SG de erlotinib vs. gefitinib se calcularon mediante una comparación indirecta ajustada siguiendo el método descrito por

Tabla 1.Características sociodemográficas.

Davámatus	Estudio BR.21		Estudio ISEL	
Parámetro	Erlotinib	Placebo	Gefitinib	Placebo
Tamaño de muestra (número)	488	243	1,129	563
Edad mediana (rango); años	62 (34-87)	59 (32-89)	62 (28-90)	61 (31-87)
Hombres (%)	64.5	65.8	67.4	67.1
Estatus de desempeñoª 0-1 (%)	65.6	68.3	65.4	68.9
Fumadores ^b (%)	73.4	77.0	77.9	77.6
Histología				
Adenocarcinoma (%)	50.4	49.0	45.3	45.3
Carcinoma epidermoide (%)	29.5	32.1	35.3	33.2
Otro tipo (%)	20.1	18.9	19.4	21.5
Quimioterapia previa				
1 esquema (%)	50.6	50.2	48.6	48.7
2 o más esquemas (%)	49.4	49.8	51.3	51.2
Basada en platino (%)	92.0	91.8	96.1	95.6

a. Eastern Cooperative Oncology Group performance status en el estudio BR.21 y World Health Organization performance status en el estudio ISEL.

Fuente: Elaboración propia con datos de Shepherd y colaboradores²⁶ y Thatcher y colaboradores²⁷

Bucher.²⁰ Este método permite mantener la aleatorización de cada ensayo. Las probabilidades ajustadas de RG fueron estimadas siguiendo la técnica propuesta por Glenny.²¹ Esta técnica consiste en calcular una probabilidad de RG y su respectivo momio (denominado RP.OR) el cual actúa como referencia para los pacientes que recibieron placebo en los estudios seleccionados, ponderados según el número de pacientes en cada uno de ellos. Posteriormente, se calculan los momios para el tratamiento activo (TT.OR) y para placebo (TP.OR) en cada estudio individual y se define la razón de momios ajustada "adjOR" aplicando la siguiente ecuación:

$$adjOR = (\frac{RP.OR}{TP.OR})TT.OR$$

Al final, se aplica la siguiente ecuación, donde "adjTT" es la tasa de RG ajustada para el tratamiento de interés:

$$adjTT=(\frac{adjOR}{1+adjOR})$$

Para comprobar si la diferencia en el logaritmo natural de las HR de erlotinib y gefitinib (cada uno comparado contra placebo) resulta estadísticamente significativo, se utilizó la prueba t de Student. En el caso de las tasas de RG, ajustadas mediante comparación indirecta, se empleó la prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones entre erlotinib y gefitinib. El análisis

estadístico se llevó a cabo en Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmon, WA, USA), Stata versión 9 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) y en el software denominado Comprehensive Meta Analysis®, CMA versión 2 (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA).

▶ Resultados

Los dos estudios finalmente seleccionados^{26,27} alcanzaron el valor máximo de 10 puntos posibles en la escala de PEDro. El estudio BR.21, publicado por Shepherd y colaboradores en 2005, es un ensavo clínico fase III, con 731 pacientes con CPCNP estadio IIIB o IV procedentes de Argentina, Alemania, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, Grecia, Israel, México, Nueva Zelanda, Rumania, Suiza, Tailandia y Sudáfrica.²⁶ El estudio ISEL, publicado por Thatcher y colaboradores en 2005, es un ensayo clínico fase III donde participaron 1692 pacientes con CPCNP procedentes de 210 centros en 28 países de Europa, Asia, América Central, Sudamérica, Australia y Canadá.²⁷ En el estudio BR.21, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib 150 mg o placebo, por vía oral;26 mientras que en el estudio ISEL, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en uno de dos grupos: gefitinib 250 mg diarios por vía oral o placebo.²⁷ En ambos estudios, tanto los pacientes como los investigadores permanecieron ciegos a los tratamientos administrados y los resultados fueron analizados conforme a intención a tratar.

b. Fumadores actuales o quienes fumaron alguna vez en su vida.

Figura 2.Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para supervivencia libre de progresión. Los datos entre corchetes muestran el intervalo de confianza al 95%.

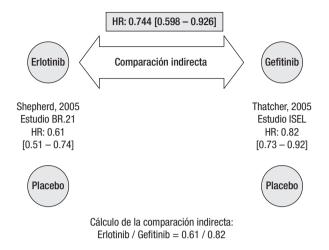
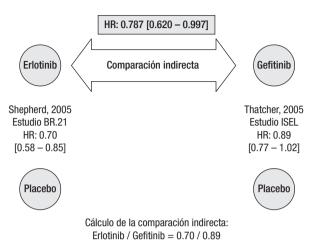


Figura 3.Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para supervivencia global. Los datos entre corchetes muestran el intervalo de confianza al 95%.



Las características basales de la población investigada en cada uno de estos dos ensayos clínicos se presentan en la **Tabla 1**. Como se puede observar, al interior de cada uno de los estudios seleccionados, los grupos de tratamiento resultan absolutamente comparables entre sí; y los factores pronóstico se encuentran bien balanceados entre ambos estudios.

Supervivencia libre de progresión: De acuerdo con los resultados del estudio BR.21, el tratamiento con erlotinib reduce significativamente el riesgo de progresión o muerte en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico que han recibido previamente quimioterapia. De igual forma, gefitinib se asocia con una reducción significativa en el tiempo para falla al tratamiento. La comparación indirecta ajustada según el método de Bucher²⁰ establece que el tratamiento con erlotinib es superior a la terapia con gefitinib en prolongar la SLP (**Figura 2**). La HR indirecta calculada para SLP de erlotinib *vs.* gefitinib fue de 0.744 (*p* = 0.0082).

Supervivencia global: En el estudio BR.21, el riesgo de muerte fue significativamente más bajo para erlotinib que para placebo. 26 En cambio, en el estudio ISEL no se logró establecer significancia estadística en la HR para SG a favor del tratamiento activo (p=0.087), aunque sí se puede hablar de una tendencia a favor de gefitinib sobre placebo. 27 La comparación indirecta ajustada según el método de Bucher 20 establece que el tratamiento con erlotinib también es superior a la terapia con gefitinib en prolongar la supervivencia de los pacientes (**Figura 3**). La HR indirecta calculada para SG de erlotinib vs. gefitinib fue de 0.787 (p=0.0475).

Respuesta global: Las tasas de RG informadas en los estudios originales son 8.9% para erlotinib y 8.0% para gefitinib. En ambos casos, los agentes activos resultaron significativamente superiores al uso de placebo. 26,27 Al ajustar estos valores tomando en consideración las tasas de respuesta en los pacientes que recibieron placebo en los dos estudios, según la técnica de Glenny, 21 se amplía el margen a favor de erlotinib (**Figura 4**). Así, la tasa de RG ajustada mediante comparación indirecta es de 10.7% para erlotinib vs. 7.5% para gefitinib, siendo la diferencia entre ellos estadísticamente significativa (p = 0.0484). La razón de momios para RG, utilizando las tasas de RG ajustadas de erlotinib vs. gefitinib, es de 1.48.

▶ Discusión

El desarrollo de nuevas tecnologías médicas ha permitido lograr avances notables en diversas áreas terapéuticas. En oncología, cada vez es más frecuente identificar nuevos esquemas que resultan en beneficio de los pacientes que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, permitiéndoles prolongar su expectativa de vida y mejorar la calidad de la misma. Erlotinib y gefitinib son dos agentes orales que inhiben la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en idioma inglés). En la actualidad, erlotinib se utiliza como segunda o tercera línea de tratamiento y gefitinib se recomienda en los pacientes con CPCNP con mutación del gen EGFR. ^{17,28-30} Sin embargo, en algunos países gefitinib continúa siendo empleado en el CPCNP refractario, independientemente de la situación mutacional. En el

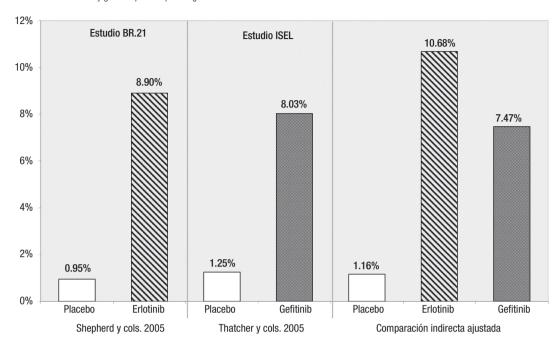


Figura 4.
Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para respuesta global.

presente estudio, se comparó la eficacia terapéutica entre erlotinib y gefitinib, expresada en diferentes medidas de desenlace clínico.

Aunque idealmente la evidencia científica para la toma de decisiones debiera provenir de ensayos clínicos controlados que hayan incluido y comparado directamente a todas las intervenciones competitivas de interés, en la práctica pocas veces se logra cumplir con este requisito, especialmente cuando el número de intervenciones a comparar se incrementa o cuando involucran medicamentos altamente novedosos.31 Las comparaciones indirectas son comúnmente utilizadas para evaluar la eficacia relativa de diferentes intervenciones que compiten entre sí, cuando no se dispone de comparaciones directas entre ellas. Uno de los métodos más aplicados es el de la "comparación indirecta ajustada". Este método consiste en analizar la efectividad de diversos tratamientos de interés, que han sido previamente evaluados (de forma directa) con un comparador común (por ejemplo, placebo o cuidados paliativos). Así, los datos de eficacia para cada tratamiento son ajustados, con base en las diferencias con respecto al comparador común.^{20,21}

Para poder generar una comparación indirecta ajustada que resulte confiable, es necesario que los estudios que se utilicen como evidencia tengan características similares en cuanto a diseño, duración, medición de la eficacia y características de la población estudiada.^{21,31} Como se pudo constatar, los estudios BR.21 e ISEL cumplen a la perfección con estas condiciones, ya que su diseño es prácticamente idéntico y las variables que son consideradas clave en el pronóstico de los pacientes (edad, sexo, estatus de desempeño, tabaquismo, histología del tumor e historia de quimioterapia previa) estuvieron distribuidas casi por igual entre ambos estudios.^{26,27} Lo anterior, garantiza que la comparación indirecta entre ambos agentes sea justa y válida.

Los resultados del presente estudio muestran que erlotinib ofrece una serie de ventajas, en términos de desenlaces clínicos, sobre el uso de gefitinib. La comparación indirecta ajustada de las HR de SLP establece que erlotinib reduce en 25.6% el riesgo de progresión o muerte en comparación con gefitinib. De igual forma, la comparación indirecta ajustada de las HR de SG establece una reducción de 21.3% en el riesgo de muerte cuando se utiliza erlotinib como terapia. En ambos casos, la diferencia resultó estadísticamente significativa a favor de erlotinib. La comparación indirecta se basa en las HR y no en las medianas de SLP y SG debido que las HR presentan un panorama más completo sobre el riesgo de que ocurra un evento determinado e incorporan

información de todo el tiempo de seguimiento de los pacientes.³² El incremento en la mediana de tiempo para falla de gefitinib con respecto a placebo fue de 0.4 meses (3.0 vs. 2.6 meses) en el estudio ISEL.²⁷ Misma diferencia de 0.4 meses se identificó en el estudio BR.21, donde las medianas de SLP fueron 2.2 y 1.8 meses para erlotinib y placebo, respectivamente.²⁶ En el estudio ISEL, el tiempo para falla se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente suspendió el tratamiento por cualquier causa; sin embargo, un paciente con progresión de la enfermedad pudo haber decidido mantener la terapia, por lo que el tiempo para falla constituye una definición menos estricta que la SLP y por lo mismo las cifras son ligeramente más altas en el estudio publicado por Thatcher y colaboradores que en el estudio BR.21.^{26,27} Por otra parte, la diferencia absoluta y relativa en la mediana de SG favorece a erlotinib (6.7 meses para erlotinib vs. 4.7 meses para placebo en el estudio BR.21 en comparación de 5.6 y 5.1 meses en los grupos de gefitinib y placebo en el estudio ISEL).^{26,27}

La proporción de pacientes con RG (completa o parcial) ajustada también es mayor para erlotinib (10.7%) que con gefitinib (7.5%). Con estos datos, la razón de momios para RG de erlotinib con respecto a gefitinib es de 1.48, lo que indica que el momio de alcanzar una RG con erlotinib es casi 50% más alto que el momio de alcanzar una RG con gefitinib. Si los datos originales de RG reportados por Shepherd²⁶ y Thatcher²⁷ se utilizan para calcular una razón de momios de RG ajustada entre erlotinib y gefitinib con la técnica de Bucher²⁰, el resultado es similar.

Una de las limitaciones del presente estudio consiste en que los datos para comparar la eficacia terapéutica de erlotinib y gefitinib proceden de dos ensayos clínicos por separado. Sin embargo, hasta el momento no se conoce un estudio que los haya comparado directamente y la alternativa de análisis más sólida en estos casos es precisamente la comparación indirecta ajustada. La validez potencial de las comparaciones indirectas se ha investigado en diversos estudios empíricos. Song y colaboradores (2003), evaluaron los resultados de una serie de comparaciones directas e indirectas, y encontraron que en 41 de 44 casos, los resultados del análisis fueron concordantes.³³ Profundizando aun más, Song y colaboradores (2008), han sugerido que las comparaciones indirectas en realidad pueden tener menos sesgos que las comparaciones directas. En tres estudios de caso, los autores observaron que los efectos de los nuevos medicamentos estimados en los estudios de comparación directa tendían a ser mayores que los estimados a través de comparaciones indirectas, y que las diferencias podrían no explicarse satisfactoriamente por la variación aleatoria o el sesgo y la heterogeneidad en las comparaciones indirectas.³⁴

Otra de las posibles limitaciones es que, en nuestro estudio, la comparación indirecta de eficacia se realizó tomando en consideración únicamente los ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo disponibles para erlotinib y gefitinib. Existe otra técnica de análisis conocida como meta-análisis de redes que incorpora una mayor cantidad de evidencia al permitir el uso de de diferentes comparadores comunes (placebo, otros agentes activos, entre otros). Un artículo publicado recientemente presenta un meta-análisis de redes para diversas terapias indicadas para tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico.35 En dicho estudio, los autores incluyeron resultados de seis ensayos clínicos con erlotinib, gefitinib, pemetrexed y docetaxel. Haciendo uso de análisis bayesiano, los autores del metaanálisis de redes calculan que existe 85% de posibilidades de que erlotinib sea superior en SG a los otros tres agentes; pemetrexed sería la alternativa más efectiva en 12% de los casos y correspondería ese honor a docetaxel en el restante 3% de los escenarios.35

Una tercera limitación consiste en que el análisis se enfocó exclusivamente en la eficacia terapéutica, dejando de lado el aspecto de seguridad. Aunque el artículo encabezado por Thatcher²⁷ sí presenta información completa en cuanto al número (y porcentaje) de pacientes con eventos adversos, en el estudio BR.21²⁶ sólo se presentan porcentajes, lo que dificulta realizar un análisis comparativo exacto. Además, hay que recordar que estos dos estudios fueron diseñados para medir eficacia y quizás no estén potenciados para determinar la incidencia de eventos adversos en particular. No obstante, estudios de revisión coinciden en que ambos agentes son seguros y bien tolerados, por lo que no se esperan diferencias importantes en este rubro.^{28,29}

Otro factor relevante para la toma de decisiones es el costo de tratamiento con estas terapias, el cual debe ser evaluado en conjunto con las potenciales ventajas en eficacia y seguridad que brindan estos nuevos agentes. Un estudio de farmacoeconomía basado en el ensayo clínico pivote de erlotinib sugiere que el uso de este medicamento en la población adecuada puede ser considerada como una estrategia costo-efectiva, incluso si se compara con la atención en etapa de cuidado paliativo. ³⁶ En otro estudio de evaluación económica, erlotinib se comportó como una estrategia dominante (es decir, más efectiva y menos costosa) al compararse contra docetaxel, dando lugar a ahorros de costos, una ligera ganancia en supervivencia y mejoras importantes en calidad de vida producto de un perfil de seguridad más favorable. ³⁷ La evidencia disponible

alrededor del mundo es consistente con el hecho de que erlotinib representa una estrategia costo-ahorradora en relación al uso de quimioterapias basadas en docetaxel o pemetrexed en segunda o tercera líneas de tratamiento de CPCNP avanzado.³⁸⁻⁴¹ Un estudio de impacto presupuestal realizado en Brasil, evidenció ahorros potenciales de tres a 28 millones de reales brasileños (precios de 2007) a favor de erlotinib en comparación de docetaxel y pemetrexed, para el primer año de tratamiento en segunda línea de CPCNP. 39 Un análisis similar en Portugal, señaló que los ahorros anuales por utilizar erlotinib en lugar de docetaxel o pemetrexed oscilan entre 135 046 euros y 3.79 millones de euros (precios de 2008).⁴⁰ En Estados Unidos, el uso de erlotinib resultaría costo-ahorrador en 65% y 87% de los pacientes tratados actualmente con docetaxel v pemetrexed, respectivamente.41

Conclusiones

Los resultados derivados del presente estudio sugieren que existen ventajas importantes a favor de erlotinib cuando se compara contra gefitinib en los tres parámetros más relevantes de eficacia terapéutica en el área de oncología. Las estimaciones de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta global ajustadas por placebo resultaron significativamente más altas para erlotinib que con gefitinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico.

▶ AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Productos Roche, S.A. de C.V., compañía que manufactura Tarceva® (erlotinib).

Los autores declaran que no tienen ningún interés competente más allá que el de haber recibido el patrocinio por parte de Productos Roche, S.A. de C.V. y que el análisis de la información y la redacción del artículo se realizaron bajo total autonomía.

REFERENCIAS

- Cáncer pulmonar: Sus opciones de tratamiento. Cancer Care, Inc.® 2008. New York, NY. [Consultado en 2009, abril 17]. Disponible en http://www.cancercare.org/pdf/fact_sheets/fs_lung_treatment_es.pdf
 Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, et al. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. Am J Ind Med 2005;47:349-357. Lung Cancer Report. World Health Organization, Geneve, Switzerland, 2003.

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26:4617-4625.

 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics,
- 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96

- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. En: Kleihues P, Sobin LH, editors. WHO Classification of Tumors. Lyon: IARC press;
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. National Cancer Institute. 2006.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008;359:1367-1380.
- 10. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [Actualizado en 2010, febrero 4; consultado en 2010, mayo 25]. Disponible en http://www.inegi.org.mx
- 11. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de mortalidad 2008. Consulta interactiva de datos. [Consultado en 2010, junio 14]. Disponible en http://www.inegi.org.mx
- 12. Reynales-Shigematsu LM, Rodríguez-Bolaños RA, Jiménez JA, et al. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Publica Mex 2006;48 Suppl 1:S48-64.
- 13. Kutikova L, Bowman L, Chang S, et al. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. Lung Cancer 2005;50:143-154.
- National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM. Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2009. [Consultado en 2010, junio 7]. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/f_guidelines.asp
- 15. Liao ML, Zhu YZ, Li LY, et al. Gemcitabine and cisplatin treatment over a 3-week versus a 4-week dosing schedule: a randomized trial conducted in Chinese patients with nonsmall cell lung cancer. Chin Med J (Engl) 2008:121:892-897
- 16. Neymark N, Lianes P, Smit EF, van Meerbeeck JP. Economic evaluation of three two-drug chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer. Pharmacoeconomics 2005;23:1155-1166.
- 17. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas DEF-54. Thompson PLM®. Edición 2008, México.
- Ramalingam S, Sandler AB. Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selection. Oncologist
- 19. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. Oncologist 2008;13 Suppl 1:28-36.
- 20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50:683-691.
- 21. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005;9:1-134, iii-iv.
- 22. PEDro Scale. [Consultado en 2009, abril 12]. Disponible en http://www. pedro.org.au/
- Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol 2009;20:460-464.
- 24. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:4562-4568.
- 25. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:1377-1382.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005;366:1527-1537
- 28. Iyer R, Bharthuar A. A review of erlotinib--an oral, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2010:11:311-320.
- Sanford M, Scott LJ. Gefitinib: a review of its use in the treatment of locally
- advanced/metastatic non-small cell lung cancer. Drugs 2009;69:2303-2328. Tiseo M, Bartolotti M, Gelsomino F, Bordi P. Emerging role of gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Drug Des Devel Ther 2010;4:81-98.
- 31. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Dirección General Adjunta de Priorización. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Agosto 2008. México,

- Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials.
- Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2787-2792.

 33. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003;326:472.
- Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. J Clin Epidemiol 2008;61:455–463.
- 35. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. Value Health 2009;12:996-1003.
- Bradbury PA, Tu D, Seymour L, et al. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:298-306.
- 37. Lewis G, Peake M, Aultman R, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res 2010;38(1):9-21.
- Lyseng-Williamson KA. Erlotinib: a pharmacoeconomic review of its use in advanced non-small cell lung cancer. Pharmacoeconomics 2010;28:75-92.

 Doral Stefani S, Giorgio Saggia M, Vicino dos Santos EA. Cost-minimisa-
- tion analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a Brazilian perspective. J Med Econ 2008;11:383-396.
- 40. Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. Rev Port Pneumol 2008;14:803-827.
- 41. Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2008;61:405-415.

Leiomiomatosis benigna metastatizante; informe de un caso y revisión de la bibliografía

Benign metastasizing leiomyomatosis: case report and literature review

Cruz-Benitez Luis,¹ Luna-Rivero César,² Monroy-Escamilla Luz María,³ Morales-Ramos Rosa,³ Salamanca-García Moisés,⁴ Rodríguez-Cruz Nereo Javier,⁵ Ramírez-Heredia Jorge⁶

▶ Resumen

Introducción: La leiomiomatosis benigna metastatizante es una enfermedad infrecuente, que afecta a mujeres. Tiene un curso clínico usualmente asintomático y se caracteriza por lesiones leiomiomatosas extrauterinas, sin signos histológicos o citológicos de malignidad relacionado con el antecedente de un leiomioma uterino. Se puede extender a través de las venas gonadales e iliacas hacia la vena cava inferior y cavidades cardiacas.

Objetivo: Informar sobre el caso de una paciente con leiomiomatosis benigna metastatizante, con extensión a la cavidad cardiaca derecha, a través de la vena cava inferior, además de una revisión completa de la bibliografía. **Caso clínico:** Mujer de 43 años edad, a quien se le evidenció una tumoración en aurícula derecha y un trombo en vena cava inferior. Debido a la sintomatología cardio-respiratoria tan importante que presentaba, fue

▶ ABSTRACT

Background: Benign metastasizing leiomyomatosis is a rare condition that affects women. It has a clinical course is usually asymptomatic and is characterized by extrauterine leiomyoma lesions without histological or cytological signs of malignancy associated with a history of uterine leiomyoma. It can spread through the gonadal and iliac veins into the inferior vena cava and cardiac chambers.

Objective: Report the case of a patient with benign metastasizing leiomyomatosis with extension to right heart cavity through the inferior vena cava. Besides a full review of the literature.

Clinic Case: A female patient, 43 years old, which is diagnosed with a tumor in the right atrium and inferior vena cava thrombus. Because cardiorespiratory symptoms appeared so important that it is subjected to emergency surgical exploration via midline laparotomy with thoracotomy and atriotomy conducting exploration right and inferior vena cava, is achieved complete resection of

1Médico Residente de 2º año de Cirugía Oncológica 2Médico Residente de 3er año de Patología 3Médicos Adscritos. Servicio de Cirugía Oncológica 4Médico Adscrito. Servicio de Patología Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado 5Médico Cirujano General. Hospital General Xoco. GDF 6Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Correspondencia: Dr. Luis Cruz Benitez. Av. Félix Cuevas 540, Col. del Valle. 03100. Benito Juárez, México, D. F. Teléfono: 5200 3505. Correo electrónico: crubeluis@yahoo.com.mx

sometida a exploración quirúrgica de urgencia a través de toracotomía y laparotomía media, con realización de atriotomía derecha y exploración de la vena cava inferior. Se logró la resección completa de la tumoración. El informe histopatológico definitivo fue de leiomiomatosis intravenosa y el informe de inmunohistoquimica señaló reactividad a la desmina y a la actina de músculo liso, sin presencia de receptores estrogénicos o progestágenos. Se detectaron además dos tumoraciones pélvicas; se resecó completamente una que dependía de ovario derecho y otra parcialmente por estar infiltrando estructuras vasculares. El informe histopatológico de estas piezas fue de leiomioma benigno metastatizante. Se mantuvo en protocolo de preparación quirúrgica para resección de tumoración pélvica residual, la cual se llevó a cabo el 23 de marzo de 2010, sin complicaciones. Durante el seguimiento posquirúrgico, no se han detectado datos de recurrencia tumoral, clínica o radiológicamente.

Discusión: Esta enfermedad tiene una muy baja incidencia mundial: 100 casos aproximadamente. En México sólo hay cuatro informes de leiomiomatosis intravenosa y ninguno de leiomiomatosis benigna metastatizante con invasión a cavidades cardiacas. La importancia de dar a conocer este caso es la de ofrecer las herramientas tanto diagnósticas como terapéuticas para detección oportuna y manejo integral, ya que los tumores benignos de útero son frecuentes en la población femenina mexicana.

Palabras clave: Leiomiomatosis benigna metastatizante, neoplasia intracardiaca, invasión vascular, México.

the tumor and leiomyomatosis final histopathologic intravenously and one report with immunohistochemical reactivity to desmin and smooth muscle actin, without the presence of estrogen receptors or progesterone. It also detected two pelvic tumors, dries completely dependent on one ovary, and one with partial resection of vascular structures to be infiltrating, the histopathologic of these pieces was benign metastasizing leiomyoma. Maintains surgical preparation protocol for resection of residual pelvic tumor, which takes place on March 23, 2010 without complications. During the postoperative follow up without clinical or radiologically detected tumor recurrence data.

Discussion: This condition has a very low incidence in the world with approximately 100 cases in Mexico there are only four reports of intravenous leiomyomatosis and benign metastasizing leiomyomatosis either with invasion of cardiac cavities. The importance of publicizing this event is to provide the diagnostic and therapeutic tools for better early detection and integrated management, and benign tumors of the uterus are common in Mexican female population and hence the importance of these antecedents pathology of the disease presented in this article.

Key words: Benign metastasizing leiomyomatosis, intracardiac tumor, vascular invasion, Mexico.

▶ Introducción

La leiomiomatosis benigna metastatizante es un padecimiento benigno, con comportamiento maligno; la cual tiene en común el antecedente de un leiomioma uterino. Es caracterizado por numerosos leiomiomas bien diferenciados en sitios distantes del útero y son histológicamente idénticas a su contraparte uterina.¹

Desde que fue descrita por Steiner en 1939; se han publicado 120 casos en la bibliografía. Usualmente se manifiesta como múltiples nódulos pulmonares detectados incidentalmente en mujeres de edad media. Existe el antecedente de una histerectomía debido a un leiomioma uterino, con un intervalo entre la histerectomía y la

aparición de lesiones en otros órganos de aproximadamente tres meses a 20 años.¹

Se ha aceptado que las lesiones surgen de metástasis hematógenas de tumores benignos; así como también de la existencia de múltiples focos independientes de células de musculo liso. Otras condiciones patológicas relacionadas son la leiomiomatosis peritoneal difusa, leiomiomatosis intravenosa y leiomiomatosis uterina difusa.

En este informe de caso, se da a conocer una patología de escasa incidencia mundial y rara en nuestro país; así como con un comportamiento inusual con una rara metástasis a cavidades cardiacas e implante en vena cava inferior. También se realiza una revisión completa de la bibliografía mundial.

Figura 1.

Tomografía computarizada de abdomen con contraste, en la que se observa la ocupación de la vena cava inferior, señalada con la flecha.

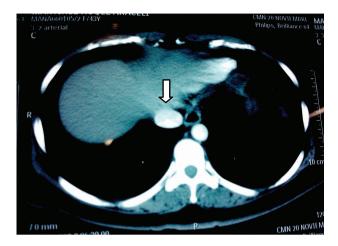
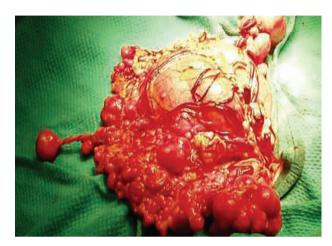


Figura 2. Aspecto macroscópico de la tumoración extraída del hueco pélvico.



▷ OBJETIVO

Presentar el caso de una paciente con leiomiomatosis benigna metastatizante; una rara neoplasia benigna. No existe algún otro informe de este tipo en nuestro país; además de revisar la bibliografía sobre el tema.

▶ Presentación del caso

Mujer de 43 años edad, con antecedentes patológicos de cardiopatía congénita acianógena, hipertensión arterial sistémica en manejo con enalapril. Antecedente quirúrgico de histerectomía total abdominal por miomatosis uterina en el 2006. Su cuadro lo inició en diciembre 2008, con dolor retro esternal tipo opresivo, con intensidad de 6/10; presentaba descarga adrenérgica y vagal de 10 minutos de duración, posterior a caminar menos de dos cuadras o subir un piso de escaleras; además de disnea de rápida progresión, palpitaciones y edema vespertino de extremidades inferiores. Acudió con un médico cardiólogo que realizó ecocardiograma, cuyo informe consistió en la dilatación de la aurícula derecha, aorta bivalva y tumor cardiaco. Ante estos hallazgos, fue enviada a nuestra unidad para valoración por el servicio de cardiología.

Se realizó un ecocardiograma transesofágico (16/01/2009), con informe de tumoración en aurícula derecha de aproximadamente 5.5 cm por 2.7 cm, aorta bivalva, con estenosis moderada a severa y un trombo en la cava inferior. Además, una TC de abdomen superior,

en la que se observó un trombo, a descartar una tumoración en la cava inferior (**Figura 1**). Por las características clínicas de la enfermedad, se presentó en sesión con el servicio de cirugía cardiovascular y se programó para resección de la tumoración auricular derecha y exploración vascular de vena cava inferior de forma urgente.

El 19/01/2009, se realizó la resección de la tumoración, mediante toracotomía y laparotomía media en un mismo tiempo quirúrgico, previa derivación cardiopulmonar e hipotermia sistémica a 18 grados. Se realizó atriotomía derecha con resección completa de tumoración de aspecto blanquecino, lisa, de aproximadamente 9 cm por 9 cm por 6.5 cm; peso de 320 g. La cava inferior se observó dilatada, por lo que se procedió a su exploración, con extracción completa de una tumoración longitudinal de 18 cm por 4 cm y peso de 85 g. Se envió una muestra de la tumoración cardiaca a estudio transoperatorio, informándose un mixoma. Durante la exploración intraabdominal se observó una tumoración pélvica de 13 cm por 11 cm por 4.4 cm; pesó 110 g, dependiente del anexo derecho. Fue resecada junto con el ovario derecho en su totalidad; y otra lesión a nivel de la fosa ilíaca derecha de 7 cm por 6 cm por 3 cm (Figura 2); de la que se realizó resección incompleta por parte del servicio de oncología quirúrgica, con residual macroscópico debido a la afección de vasos iliacos derechos. El informe transoperatorio de la muestra de la tumoración pélvica fue de leiomioma.

Se ingresó a terapia intensiva debido a choque hipovolémico. Presentó buena evolución posquirúrgica. Se

Figura 3.Leiomioma benigno, con áreas de metaplasia adiposa. Destaca la presencia de tejido adiposo inmerso en la neoplasia. H y E (10x).

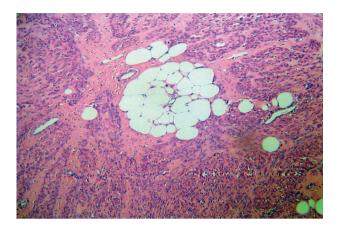
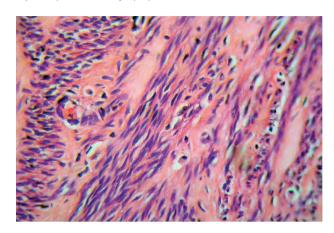


Figura 4.Población fusocelular, inmersa en un fondo hialinizado; no se identifican mitosis atípicas ni pleomorfismo. H y E (40x).



egresó el 29/01/2009 a terapia intermedia, de donde fue egresada a su domicilio.

El reporte histopatológico definitivo de la tumoración auricular fue de leiomioma hialinizado, y del tumor de la vena cava fue de leiomiomatosis intravenosa, debido a un leiomioma benigno metastatizante (**Figura 3**). El informe de la tumoración pélvica fue de leiomioma benigno, con cambios hialinos (**Figura 4**). Se realizó una revisión del estudio histopatológico, el cual confirmó el diagnóstico. El informe de inmunohistoquimica señaló reactividad a desmina y a actina de músculo liso (**Figura 5**); no se manifestó la presencia de receptores estrogénicos o progestágenos

Durante el seguimiento en la consulta externa de cirugía oncológica, mostró una adecuada evolución clínica. Se realizó TC abdomino-pélvica de control en marzo de 2009; con datos de tumoración retroperitoneal residual de 10 cm, con extensión a vena ilíaca derecha, desplazamiento de uréter derecho e hidronefrosis bilateral de predominio derecho.

Se realizó un ecocardiograma en marzo 2009, con resultado de doble lesión aórtica, con gradiente máximo de 44 y medio de 28 mm Hg, insuficiencia leve y función sistólica conservada y disfunción diastólica leve.

Se mantiene en vigilancia y control por el servicio de cardiología y con la prescripción de ácido acetilsalicílico. Se le colocó catéter doble J bilateral por progresión de hidronefrosis y oliguria. Se continúa su vigilancia, cursando asintomática.

Se le realizó laparotomía exploradora y resección de tumor retroperitoneal pélvico el 23/03/2010; el cual se observó trilobulado, adherido a vejiga y recto de 10

cm por 8 cm por 8 cm; el resto de exploración sin datos de actividad tumoral en algún otro órgano. El informe histopatológico de la pieza extraída fue de leiomioma benigno con degeneración hialina.

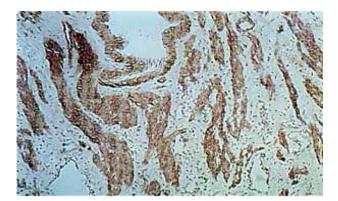
Se le retiraron los catéteres doble J, y se realizó TC abdomino-pélvica de control (12/05/2010); observándose solo dilatación pielocalicial derecha, sin evidencia de tumoración intra-abdominal o pélvica. Actualmente está asintomática, sin datos de recurrencia clínica o radiológica.

▶ Discusión

Los leiomiomas son el tipo de neoplasia benigna ginecológica y uterina más común; aproximadamente 20% a 30% de las mujeres de 35 años, presentan leiomiomas y manifestaciones clínicas. Steiner, en 1939 identificó por primera vez la leiomiomatosis benigna metastatizante, refiriéndola como un hamartoma fibroleiomiomatoso.² Hasta la actualidad, cerca de 120 casos han sido publicados.

La leiomiomatosis benigna metastatizante, se caracteriza por ser una rara condición que afecta a las mujeres con historial de histerectomía, caracterizado por un tumor de tejidos blandos en sitios distantes que son histológicamente idénticos a los leiomiomas del útero. ^{2,3} Para explicar el desarrollo de estas metástasis se han propuesto varias hipótesis, que van de alteraciones monoclonales, identificando la inactivación del cromosoma X para metástasis en pulmón ⁴ y alteraciones del cariotipo, como 45–XX, del (14), t(12;14) (q13–15;q23–24) para metástasis en vena cava y corazón. ^{2,5}

Figura 5.
Reacción de inmunohistoquímica de actina de músculo liso. (400x).



En la actualidad se acepta que la diseminación de estas metástasis ocurre por vía hematógena, como una metástasis focal de un leiomiosarcoma de bajo grado, pero sin características de malignidad;^{6,7} la segunda hipótesis es la de focos primarios múltiples independientes de proliferación de células de musculo liso,^{1,4} presentando receptores citoplasmáticos para estrógenos y progesterona; siendo los de estrógenos los que favorecen su crecimiento.^{6,8,9} Las metástasis son frecuentes en pulmones y, con menor frecuencia, en corazón, cerebro, nódulos linfáticos, retroperitoneo, espina dorsal, esófago, vesícula biliar, glándulas suprarrenales, hueso y piel.^{1,2,7}

La presentación clínica es variada, con base en el sitio de metástasis, así como su severidad; desde hallazgos fortuitos en una placa de tórax con sintomatología pulmonar, hasta los hallazgos en una autopsia por muerte súbita. 1,3,6,8,9 En mujeres con antecedente de histerectomía, en un periodo que puede ir de tres meses a 20 años.1 Para realizar el diagnóstico se debe contar con la sospecha clínica, complementándose con el gabinete; los recursos más utilizados son: radiografías simples, ultrasonografía (USG), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM); las radiografías pueden mostrar lesiones o nódulos únicos o múltiples bien circunscritos, no calcificados y sin reforzamiento tras la administración de contraste, pudiendo ser milimétricos o hasta de varios centímetros en su diámetro. 1,6,8,9 La TC puede mostrar las mismas características;^{2,6,9} en tanto la RM muestra imágenes de baja intensidad, similares a musculo liso en cortes T2 (transversos).1 Es de gran utilidad la inmunohistoquímica para receptores citoplasmáticos de estradiol y progesterona.4,6,9

Los procedimientos diagnósticos que más se utilizan son la toma de biopsia transtorácica percutánea, cirugía transtorácica video asistida y cirugía abierta. Los hallazgos patológicos que se describen son células de músculo liso, mostrando moderada celularidad, mínima o ausente atipia, discretas mitosis -de una a cinco por campo de alto poder-, degeneración hialina y ausencia de necrosis o hemorragia. Respecto a los hallazgos inmunohisto-químicos, hay fuerte reactividad a desmina y a actina de músculo liso, con presencia de receptores estrogénicos y progestágenos, así como débil reactividad a la vimentina. 7,9

Entre los principales diagnósticos diferenciales que se deben considerar, están el fibroma, fibrosarcoma de ovario, tumores del estroma gastrointestinal, leiomiomatosis peritoneal difusa, leiomiomatosis intravenosa y leiomiomatosis uterina difusa.^{1,10}

El tratamiento antihormonal incluye, desde administración de progesterona, hormona análoga liberadora de hormona luteinizante, moduladores selectivos de receptores de estrógenos como el tamoxifeno o raloxifeno, inhibidores de la aromatasa como el anastrozol. Dentro de los métodos quirúrgicos estos se establecerán después de la terapia médica y será de acuerdo con su grado de extensión, con resección de la tumoración o de nódulos metastásicos. ^{2,4,6-8}

CONCLUSIONES

El objeto de presentar este caso es el de ofrecer un panorama académico respecto a la epidemiologia, fisiopatología, métodos diagnósticos, -tanto de gabinete como histopatológicos- para el abordaje ideal de esta rara enfermedad. Además, informamos sobre un patrón metastásico inusual en este tipo de tumores: la presencia de metástasis a cavidades cardiacas e implantes en la vena cava inferior. Consideramos que todo esto contribuye a mejorar la apreciación en el diagnóstico de una patología benigna de comportamiento maligno, relacionado al antecedente de un leiomioma uterino; el cual es una enfermedad de frecuente incidencia en nuestro país.

REFERENCIAS

- Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, et al. Leiomyomas beyond the uterus; unusual locations, rare manifestations. Radiographics 2008;28(7):1931-48.
- Hoon JJ, Hwa LJ, Cheol KD, et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiples metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. Korean J Int Med 2006;21:199–201.
- Koh DM, Burn PR, King DM. Benign metastasizing leiomyoma with intracaval leiomyomatosis. British J Radiol 2000;73:435-437.
- Patton KT, Cheng L, Papavero V, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality telomere length and clinicopathologic analysis. Modern Pathology 2006:19:130-140.
- Quade BJ, Dal CP, Neskey M, et al. Intravenous leiomyomatosis: Molecular and cytogenetic analysis of a case. Mod Pathol 2002;15:351–356.

- Rozina Maredia, Snyder BJ, Harvey LA, et al. Benign metastasizing leiomyoma in the lung. RadioGraphics 1998;18:779-782.
 Rakhshani N, Hormazdi M. Abolhasani M, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus. Case report. Arch Iranian Med 2007;10:97-99. Veira CS, Queroz de Franca JC, Moura Fe, et al. Benign metastasizing uterine leiomyoma: case report. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31:411-414.
- Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. AJR 2000;176:1409-1413.
 Roué A, Laboisse C, Winer N, et al. Extra-uterine pelvic leiomyoma; diagnosis and practical management. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:403-408.

Presentación del libro: Fundamentos de Oncología

Presentation of the book: Fundamentals of Oncology

Dr. Ismael Quezada-Adame

El libro Fundamentos de Oncología es una obra que reúne a oncólogos mexicanos egresados del Servicio de Oncología del Hospital General de México; es una edición de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en coedición con la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y el Consejo Mexicano de Oncología.

El libro está coordinado por los doctores Efraín A. Medina Villaseñor y Rogelio Martínez Macías, quienes convocaron a un selecto grupo de colaboradores, para abordar los temas relacionados con las neoplasias malignas. El libro se construye como una guía rápida para conocer los principios de la práctica oncológica, haciendo énfasis en el diagnóstico oportuno y el conocimiento del tratamiento oncológico. La obra está dirigida a estudiantes de medicina y médicos especialistas no oncólogos ya que proporciona elementos básicos para la comprensión y manejo de los problemas que la especialidad plantea.

Contiene 96 capítulos, divididos en 13 secciones, que abarcan desde Consideraciones generales, Diagnóstico y estadificación a las áreas importantes como Tumores de cabeza y cuello, Tumores mamarios, Cáncer gastrointestinal, Cáncer ginecológico, Cáncer urológico, Neoplasias de piel, partes blandas y hueso, Neoplasias del tórax, Tumores endócrinos y culmina con una sección dedicada a la Hematología.

En total participan 74 colaboradores, en su mayoría cirujanos oncólogos; además de oncólogos médicos, radio-oncólogos y hematólogos del Hospital General de México. También se incluye la colaboración de otros especialistas relacionados con el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente con cáncer, como el caso de patología, citología, psicología oncológica, radiología, endoscopia gastrointestinal, cirugía laparoscópica, neumología, ortopedia, urología, entre otros.

Se incluyen fotos clínicas, estudios de gabinete, imágenes de patología, así como tablas que facilitan la compresión del tema. En todos los casos las imágenes son originales y exhiben la vasta experiencia del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Los editores plantean dos problemas básicos en el manejo del paciente con cáncer:

- Retraso en el diagnóstico
- Referencia a un centro oncológico con tratamiento inadecuado ("sin principios oncológicos")

De una forma ágil y sencilla, presentan la información, tratando de resolver los dos problemas que se tienen en los centros oncológicos de nuestro país. No cabe la menor duda del valor mismo de la obra, porque es una guía para el abordaje diagnóstico y el conocimiento de los principios oncológicos.

Para los médicos especialistas no oncólogos, es una herramienta muy útil, que permite conocer de forma

Miembro Afiliado Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO. Cirugía General-Endoscopia Gastrointestinal Hospital General Regional Nº 197. IMSS. Correspondencia: Ismael Quezada Adame. Jefe del Servicio de Cirugía Mínima Invasión, Centro Oncológico Betania®. Morelos 11. Los Reyes Centro, Los Reyes la Paz, Estado de México. CP 56400, México. Teléfono: 5858 4039. Correo electrónico: iqua74@yahoo.com. mx Página web: www.oncologiabetania.com

rápida y concisa el criterio oncológico para el manejo y rehabilitación del paciente con alguna neoplasia maligna. Asimismo, nos permite entender las complicaciones relacionadas con la evolución de la enfermedad, así como las derivadas del tratamiento quirúrgico y médico oncológico. Sobre todo, se insiste en la referencia oportuna a un centro oncológico, donde un equipo multidisciplinario altamente capacitado, hace la evaluación y el manejo de los pacientes con cáncer.

Debo aclarar que es un libro básico, sobre fundamentos, principios en la oncología, pero que cuenta con una sección amplia y actualizada de referencias bibliográficas, incluso para ser consultadas en internet.

El libro tiene una excelente impresión y un magnifico diseño editorial; seguramente será texto de oncología en las escuelas y facultades de medicina de México y será un libro de consulta para los residentes en hospitales y clínicas. Se debe reconocer al grupo de autores; es un libro excelente. En particular a los doctores Efraín A. Medina Villaseñor y Rogelio Martínez Macías; por su capacidad de convocatoria. Espero que esta obra contribuya a que el problema que representa el cáncer, sea abordado y resuelto de la mejor manera. No dudo que con el tiempo y la publicación de ediciones subsecuentes, se podrá convertir en un referente de la bibliografía médica mexicana.

FICHA TÉCNICA:

Título: Fundamentos de Oncología

Editores: Dr. Efraín A. Medina Villaseñor y Dr. Rogelio Martínez Macías

Primera edición 2009. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM y Consejo Mexicano de Oncología.

D.R. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000, Delegación Coyoacán, 04510, México, D. F.

ISBN 978-607-2-00279-1



Premio Nacional de Investigación en Oncología 2010 Convocatoria

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

Categorías

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

- Cirugía Oncológica
- Radioterapia
- Oncología Médica
- Oncología Pediátrica
- Ginecología Oncológica
- 1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
- 2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
- 3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
- 4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
- 5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

Bases

- 1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en Instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
- 2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
- 3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
- 4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
- 5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
- 6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología 2010, a fin de presentar su trabajo.
- 7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
- 8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

Requisitos

- 1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
- 2. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en CD).
- 3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
- 4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
 - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
- 5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
- 6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual se podrá obtener:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología o solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología.
- 7. Los trabajos deberán enviarse a:
 - Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
 - Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur C.P. 06760 México; D.F.
 - smeo@prodigy.net.mx
- 8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
- 9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

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



Premio de Investigación en Oncología para médicos residentes 2010

Convocatoria

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. con el objeto de fomentar el interés por la investigación, como parte del proceso de preparación del Médico residente, establece el Premio al mejor trabajo de investigación en las diferentes áreas de la oncología (Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Oncología Pediátrica y Ginecología Oncológica)

Categorías

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas:

- Investigación Básica
- Investigación Clínica
- 1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
- 2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
- 3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
- 4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
- 5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

Bases

- 1. Podrá concursar cualquier Médico Residente en Oncología que pertenezca a una Institución del Sector Salud de México, con programa académico avalado por una Universidad reconocida.
- 2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
- 3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
- 4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
- 5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
- 6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010 a fin de presentar su trabajo.
- 7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
- 8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

Requisitos

- 1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
- 2. El autor deberá enviar una carta constancia de la Jefatura de Enseñanza de su respectiva Institución que avale que está cursando la especialidad en oncología.
- 3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y CD).
- 4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
- 5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
 - · Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.

- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
- Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
- Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
- 6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
- 7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual podrá encontrar:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
 - Solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
- 8. Los trabajos deberán enviarse a la:

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur

C.P. 06760 México; D.F.

smeo@prodigy.net.mx

- 9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
- 10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

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



Premio Bristol a la Investigación en cáncer de mama avanzado 2010

Convocatoria

Se invita a la comunidad médica de la SMeO a participar en esta convocatoria con el fin de fomentar la investigación en Oncología en el área del cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y/o metastásico).

Bases

- 1. La SMeO seleccionará un jurado conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en el área de cáncer de mama, y su decisión será inapelable.
- Los miembros del jurado no podrán ser autores o coautores de los trabajos de investigación participantes en esta convocatoria.
- 3. La SMeO comunicará el dictamen en **el viernes 24 de septiembre del 2010** fecha en forma escrita a los participantes.
- 4. La premiación se llevará a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse en la Ciudad de Cancún, Quintana Roo del 27 al 30 de octubre del 2010.
- 5. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero en México que haya realizado su trabajo en Instituciones Nacionales, ya sean públicas o privadas.
- 6. Cada autor y su grupo podrán participar con sólo un trabajo.
- 7. No podrán participar trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
- 8. La SMeO se reservará el derecho de publicar los resúmenes de los trabajos enviados en las memorias del Congreso.
- 9. Los trabajos podrán ser enviados a la revista GAMO para su posible publicación si lo desean los autores, reciban o no alguno de los premios. No se devolverán originales.
- 10. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por la Mesa Directiva de la SMeO.

Requisitos

- 1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
- 2. Los trabajos deberán pertenecer al área de cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Podrán ser básicos o clínicos.
- 3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y la secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con 5 copias y en CD o USB).
- 4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
- 5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del Investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico de investigador.
 - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación.
- 6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
- 7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la SMeO
- 8. Los trabajos deberán enviarse a la:

Sociedad Mexicana de Oncología, SA

Tuxpan No.59 PH

Col. Roma Sur

CP 06760, México, DF

Gaceta Mexicana de Oncología Convocatoria

- 9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
- 10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

- 1. Habrá 3 lugares.
- 2. Primer lugar consistirá de 40,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
- 3. Segundo lugar consistirá de 25,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
- 4. Tercer lugar consistirá de 15,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
- 5. Alguno o todos los premios podrán ser declarados desiertos si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

"Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncologia publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio".

Autor responsable	(1)		
_		(nombre completo)	(firma)
Otros Autores	(2)		
		(nombre completo)	(firma)
	(3)		
		(nombre completo)	(firma)
	(4)		
		(nombre completo)	(firma)
	(5)		
		(nombre completo)	(firma)
	(6)		
		(nombre completo)	(firma)

Fecha:



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

NORMAS PARA LOS AUTORES

- 1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
- 2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
- **3. Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
- 4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
- 5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura,1 cuadro y 5 referencias.

EL MANUSCRITO COMPRENDE:

5.1 **Página frontal**: títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

- clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
- **5.2 Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.
- 5.3 Palabras clave en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas puede consultarse la dirección http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
- **5.4 Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:
 - Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
 - Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
 - Resultados
 - Discusión aspectos más importantes del trabajo)
 - Conclusiones
 - Agradecimientos
 - Referencias
 - Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.
- 6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
- 7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

- 8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
 - El formato debe ser TIFF o JPG (JEPG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
- 9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
- 10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
- 11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
- 12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
- 13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará "en prensa" cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en aso contrario referirlo como "observación no publicada". No usar la opción automática para la numeración.
- 14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de "y cols" o "et al".
- 15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en http://www.folkmed.ucla.edu/

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en http://bama.ua.edu/-jhooper/

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

www.icmje.org;

www.nlm.nih.gob/bsd/uniform_requirements.html

- 16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
- 17. La Gaceta Mexicana de Oncología enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
- 18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F. Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706 Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Guidelines for Authors

- 1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
- 2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net. mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
- 3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
- 4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
- 5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.

AN ARTICLE INCLUDES:

5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author o authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city,

- country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
- 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
- 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
- 5.4. Text of the original article, including the following sections:
 - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
 - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed)
 Outcomes
 - Discussion (main features of the article) Conclusions
 - Acknowledgments
 - References
 - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
- 6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
- 7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

- 8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
 - They should be presented in TIFF or JPG (JEPG) format
 - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
 - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
- 9. In the text should be indicated the point where images will be included.
- 10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
- 11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
- 12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/ Figures foots, even if they are explained in the body text.
- 13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
- 14. When there are six o less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "el al" (in Spanish, "y cols.").
- 15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

REFERENCES EXAMPLES:

Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in http://www.folkmed.ucla.edu/

Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern 2006 July 4;145(1):62-69. Available in http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf

Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in http://bama.ua.edu/-jhooper/

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gob/bsd/uniform_requirements.

Html

- 16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
- 17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
- 18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología Tuxpan No. 59 PH Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F. Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706 Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx