

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 9, NÚM. 6, NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2010 ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

El estado actual y el futuro de los biomarcadores moleculares en el cáncer

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Una evolución desfavorable cada vez más frecuente en la práctica clínica

Carcinomatosis peritoneal; patrones de imagen por tomografía computarizada multidetector (TCMD)

Costo de los eventos adversos de bevacizumab más interferón-alfa2a, en comparación con sunitinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de células renales metastásico

Experiencia clínica con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con cáncer de próstata

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico; foro de opinión mexicano

Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas

Manejo de la adicción al tabaco en el paciente odontológico

Puntos Clave de la Histerectomía Radical (Tipo III)

## CASOS CLÍNICOS

Porocarcinoma ecrino. Informe de un caso y revisión de la bibliografía

Adenocarcinoma de la glándula de Bartolino: informe de caso



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

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

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### Editorial

The state and future of Molecular Biomarkers 239  
in cancer

*Dr. Horacio Astudillo de la Vega, et al.*

### Original articles

Breast cancer in women under 40 years. Un- 242  
favorable outcome increasingly in clinical  
practice

*Martínez-Cruz Guillermo, et al.*

Peritoneal carcinomatosis: image patterns 246  
by multidetector computed tomography  
(MDCT)

*Motta-Ramírez Gaspar Alberto, et al.*

Cost of adverse events of bevacizumab plus 255  
Interferon-alfa2a compared with Sunitinib for  
first-line treatment of metastatic renal cell car-  
cinoma

*Carlos-Rivera Fernando, et al.*

Clinical experience with intensity modula- 266  
ted radiation therapy (IMRT) in patients with  
prostate cancer

*Lujan-Castilla Pomponio J, et al.*

### Review articles

Bevacizumab in metastatic colorrectal cancer: 276  
Mexican opinion forum

*Zinser-Sierra Juan W.*

Carcinoma of the penis. Review of the clinico- 282  
pathological characteristics

*Medina-Villaseñor Efraín A, et al.*

## Contenido

### Editorial

El estado actual y el futuro de los biomarca- 239  
dores moleculares en el cáncer

*Dr. Horacio Astudillo de la Vega, et al.*

### Artículos originales

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 242  
años. Una evolución desfavorable cada vez  
más frecuente en la práctica clínica

*Martínez-Cruz Guillermo, et al.*

Carcinomatosis peritoneal; patrones de 246  
imagen por tomografía computarizada mul-  
tidetector (TCMD)

*Motta-Ramírez Gaspar Alberto, et al.*

Costo de los eventos adversos de bevacizu- 255  
mab más interferón-alfa2a, en comparación  
con sunitinib en el tratamiento de primera  
línea de cáncer de células renales metastásico

*Carlos-Rivera Fernando, et al.*

Experiencia clínica con radioterapia de in- 266  
tensidad modulada (IMRT) en pacientes con  
cáncer de próstata

*Lujan-Castilla Pomponio J, et al.*

### Artículos de revisión

Bevacizumab en cáncer colorrectal metastá- 276  
sico; foro de opinión mexicano

*Zinser-Sierra Juan W.*

Cáncer de pene. Revisión de las característi- 282  
cas clínico-patológicas

*Medina-Villaseñor Efraín A, et al.*

## ● Contents

Tobacco addiction cessation in dental patients 297  
Koushyar-Partida Kia Juan.

Key Points in Radical Hysterectomy (Type III) 300  
Hernández-Aten Dimas, et al.

### Clinical cases

Porocarcinoma eccrine. Case report and review of literature 305  
Cruz-Benítez, et al.

Bartholin's gland adenocarcinoma: case report 310  
Dávila-Gómez Heenry Luis, et al.

## ● Contenido

Manejo de la adicción al tabaco en el paciente odontológico 297  
*Koushyar-Partida Kia Juan.*

Puntos Clave de la Histerectomía Radical (Tipo III) 300  
*Hernández-Aten Dimas, et al.*

### Casos clínicos

Porocarcinoma eccrino. Informe de un caso y revisión de la bibliografía 305  
*Cruz-Benítez, et al.*

Adenocarcinoma de la glándula de Bartolino: informe de caso 310  
*Dávila-Gómez Heenry Luis, et al.*

# El estado actual y el futuro de los biomarcadores moleculares en el cáncer

## *The state and future of Molecular Biomarkers in cancer*

Dr. Horacio Astudillo de la Vega, PhD,<sup>1</sup> Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo.<sup>2</sup>

Los marcadores tumorales, conocidos también como biomarcadores, son por definición sustancias producidas por las células tumorales o por células normales del cuerpo, como respuesta a la presencia de un cáncer o también a ciertas afecciones benignas (pre malignas) del cáncer.

Estas moléculas, se pueden documentar en la sangre, orina, tejidos tumorales o en tejidos sanos cercanos al tumor. A la fecha, se han demostrado diferentes biomarcadores tumorales presentes en diferentes tipos de cáncer y la concentración de un biomarcador tumoral específico varía dependiendo del tipo de cáncer. Las concentraciones de los biomarcadores tumorales pueden variar en su concentración fisiológica por efecto del tumor en los pacientes oncológicos, especialmente si el cáncer se encuentra en una etapa temprana. Aunque también pueden variar las concentraciones de algunos biomarcadores en pacientes con ciertas enfermedades no oncológicas.<sup>1</sup>

Actualmente, se han identificado más de doce sustancias que parecen expresarse en forma anormal cuando ciertos tipos de cáncer se presentan. El problema radica en que estos mismos biomarcadores de igual manera se pueden expresar en otros padecimientos o inclusive en ciertos estados metabólicos. A la fecha, no se han descubierto biomarcadores específicos o únicos para cada tipo de cáncer.

Al momento, los biomarcadores tumorales se han constituido como la mejor herramienta para detectar precozmente la existencia de un cáncer en las personas aparentemente sanas o con riesgo por su estilo de vida o sus antecedentes heredo familiares. El concepto de un biomarcador, se basa en que estas moléculas se producen por las células tumorales de forma exclusiva y sus cantidades aumentan por encima de los valores fisiológicos o basales, indicando así la enfermedad.

En la actualidad, los biomarcadores tumorales se utilizan para detectar, diagnosticar y tratar ciertos tipos de cáncer. Aunque como ya lo mencionamos, la concentración anormal de un biomarcador tumoral puede sugerir la presencia de cáncer, pero desafortunadamente, no es suficiente para diagnosticar la enfermedad maligna. Es aún necesario que las mediciones de los biomarcadores tumorales se combinen con otras pruebas o procedimientos, como es la biopsia tumoral y el diagnóstico histopatológico, para así certificar el diagnóstico de cáncer.

Es también una realidad en nuestro días, que algunas personas pueden presentar una mayor probabilidad de padecer ciertos tipos de cáncer, ya sea por ser portadores de una alteración genética, que puede ser de línea germinal (herencia), o por haber sufrido una alteración genético-molecular por algún agente físico o químico (radiación ionizante, UV, agentes químicos, etc.) en el transcurso de su vida, lo cual se conoce como mutación (si es un simple cambio de bases nucleotídicas). Dichas mutaciones genéticas modifican la secuencia aminoacídica de la proteína codificada ó si la alteración genética es mayor, pueden producir una alteración cromosómica lo cual puede generar nuevas proteínas quiméricas por fusión de cuerpos cromosómicos o por deleciones, que en conjunto alteran la esteroquímica y por tanto la función de la proteína (e.g. traslocaciones en leucemias). Lo anterior, puede afectar uno o varios genes promotores del cáncer (e.g. el oncogen c-myc, k-ras, etc.) o anti-tumorales (e.g. el gen p53, pRb, etc). La presencia de dichos cambios o alteraciones se pueden llamar biomarcadores de riesgo. Las pruebas para determinar éstos biomarcadores de riesgo, ayudan al médico a estimar la probabilidad de que la persona pudiera padecer un cierto tipo de cáncer o en el caso de ya padecerlo, la posibilidad de responder mejor a una terapia de blanco molecular, estableciendo así la

categoría de biomarcadores de predicción y pronóstico a la terapia.

Esto ya está ocurriendo en el mundo, y en México con el gen KRAS en el cáncer colorrectal y las terapias anti-EGFR (basadas en anticuerpos monoclonales como el Cetuximab), en donde la mutación del oncogén KRAS es ya una contraindicación para dicha terapia. Algo similar se ha establecido con las mutaciones del gen EGFR en el cáncer de pulmón y el uso de terapias farmacológicas con inhibidores del EGFR, como el caso del gefitinib, campo en el que también ya ha sido ampliamente demostrado el beneficio de la terapia en pacientes, cuando existe alguna mutación en el gen EGFR.

Por otra parte, los biomarcadores genéticos de riesgo pueden indicar la probabilidad de padecer un cáncer, mientras que los biomarcadores tumorales pueden indicar la presencia de un particular tipo de cáncer; un ejemplo de este tipo de biomarcadores que han sido ampliamente estudiados y ya son aceptados en este rubro, es el estado mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de mama y ovario. Se estima que más de 10 000 estudios de este tipo se realizan únicamente en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>2</sup>

Después de tomar una muestra de sangre, orina o tejido, y ser enviada al laboratorio, se pueden utilizar en la actualidad varios métodos para medir la concentración de los biomarcadores tumorales, estos van desde simples pruebas bioquímicas hasta sofisticados métodos de diagnóstico molecular basados en biomoléculas como el DNA, RNA, MicroRNAs o ciertas proteínas simples o complejas.

Ahora también sabemos, que si queremos usar un biomarcador tumoral para determinar si el tratamiento está funcionando, o si ha regresado el cáncer, se miden generalmente las concentraciones del biomarcador tumoral durante un periodo de tiempo para determinar si está subiendo o bajando con respecto al tiempo. Las determinaciones seriales tienen mayor valor que una sola determinación. Las concentraciones de los biomarcadores tumorales se deben medir al diagnóstico de la enfermedad; antes, durante o después de la terapia; y periódicamente para evaluar el riesgo de una recidiva tumoral.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), publica periódicamente las directrices de la práctica en la oncología clínica en varias áreas, inclusive para el uso y aplicación de los biomarcadores tumorales del cáncer en diversas patologías oncológicas, especialmente de mama y colorrectal. Estas guías para pacientes, están disponibles en el sitio web de dicha asociación.<sup>3</sup>

Existe también el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), una alianza de diferentes centros

oncológicos de prestigio a nivel mundial. La NCCN provee las *Directrices o Guías* para el tratamiento de los pacientes oncológicos, las cuales proveen información sobre el uso y aplicación de algunos biomarcadores tumorales para ciertos tipos de cáncer; estas directrices o guías para los pacientes están en el sitio web de la NCCN.<sup>4</sup>

Por otra parte, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) es una organización dedicada al avance de la ciencia y la práctica de la medicina en el laboratorio clínico a través de la investigación, educación y preparación profesional. La NACB publica las *Directrices y recomendaciones de práctica para el uso de biomarcadores tumorales en la clínica*, documento que se enfoca en el uso adecuado de biomarcadores tumorales para cánceres específicos. Se puede encontrar más información sobre la NACB en su sitio web.<sup>5</sup>

Para garantizar que una prueba de detección de un biomarcador selectivo sea útil, necesita ser sensible y específica. La sensibilidad se refiere a la capacidad de la prueba para identificar a las personas que tienen la enfermedad; mientras que la especificidad indica la capacidad de la prueba para identificar a las personas que no tienen la enfermedad. La mayoría de los biomarcadores tumorales no son lo suficientemente sensibles o específicos para que, de manera aislada, se puedan utilizar para detectar el cáncer y lo que no es adecuado, es que algunos marcadores se llegan a aplicar sin establecer un estudio de validación de los mismos.

Las pruebas que se usan ordinariamente para ciertos biomarcadores tumorales, pueden no ser sensibles o específicas por completo. Un ejemplo, es el antígeno prostático específico (*prostatic specific antigen* PSA), el cual se emplea como un biomarcador selectivo de detección de cáncer de próstata en hombres. Este marcador es aun controversial pues no se puede garantizar si la simple detección temprana de cáncer de próstata usando el PSA como examen selectivo de detección es suficiente para salvar vidas. Las concentraciones elevadas de PSA no sólo pueden ser causadas por el cáncer de próstata, sino también por afecciones benignas de la próstata. Algunos hombres que presentan concentraciones elevadas de PSA, resultan sin cáncer de la próstata.

El biomarcador tumoral CA125, es comúnmente utilizado como examen de detección en mujeres en riesgo de padecer cáncer de ovario. En la actualidad se sigue estudiando si la medición del CA125, en conjunto con otros biomarcadores o exámenes ayuda a detectar el cáncer de ovario antes de que se presenten sus síntomas. Hasta la fecha, la determinación del biomarcador CA125 no ha sido lo suficientemente sensible o específico para utilizarlo como examen selectivo de detección del cáncer

de ovario. Lo que sí es una realidad, es que el CA125 se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento y para diagnosticar si existe un riesgo de recidiva del cáncer de ovario en la mujer.

Sin embargo se sigue estudiando a los biomarcadores tumorales y su posible papel en la detección temprana y el diagnóstico de cáncer. Actualmente, el *National Cancer Institute* (NCI) está llevando a cabo un estudio de exámenes de detección para los cánceres de pulmón, colorrectal, próstata y ovario (estudio PLCO), para tratar de determinar si algunas pruebas de detección, usadas en la clínica logran reducir el número de muertes por estos cánceres. Al paralelo con otros exámenes de detección, en el estudio PLCO se evalúa el uso del PSA para detectar el cáncer de próstata y del CA125 para detectar el cáncer de ovario. Desafortunadamente los resultados de este estudio se reportarán dentro de algunos años.

Las nuevas investigaciones de biomarcadores tumorales se están ahora dirigiendo a la proteómica (el estudio de la expresión, forma y función de las proteínas) con la esperanza de desarrollar mejores opciones de tratamiento y de mejores exámenes selectivos de detección de cáncer basados en perfiles proteómicos predictivos y pronósticos. Se está usando la proteómica para determinar grupos de proteínas que puedan servir de perfiles biomarcadores de enfermedades neoplásicas en etapas iniciales o para predecir si un tratamiento será efectivo o si existe la probabilidad de recurrencia después del tratamiento.<sup>6</sup>

De igual manera, se continúan estudiando los perfiles de expresión génica (PEG), para establecer si pueden predecir el pronóstico del paciente (resultado o curso de la enfermedad) o su respuesta a la terapia (farmacogenómica). En este campo, ya existen pruebas genómicas como el Oncotype DX, una prueba (*test*) o firma genómica de 21 genes que anticipa si el uso de la quimioterapia es necesario o no en una paciente con cáncer de mama en etapa temprana y justifica el establecer un riesgo de recurrencia de la enfermedad. Simplemente con esta prueba genómica, se han estudiado más de 150 000 mujeres en todo el mundo.

La Red de Investigación para la Detección Temprana del Instituto Nacional del Cáncer está preparando

algunos biomarcadores basados en la proteómica y la genómica, algunos de los cuales ya han sido validados y son recomendados por las Guías Internacionales de tratamiento del cáncer.<sup>7</sup>

Esta nueva visión para buscar y establecer nuevos biomarcadores, ahora ya no simples, sino complejos, permitirá junto con la aplicación de las últimas tecnologías, una mayor esperanza para encontrar y validar nuevos biomarcadores que verdaderamente permitan establecer un criterio selectivo de diagnóstico temprano, de pronóstico para quienes ya tienen la enfermedad y de selección del mejor tratamiento en los pacientes oncológicos, lo que será sin duda la esperanza de vida de muchos pacientes afectados por esta enfermedad y un paso crucial en la batalla para vencer el cáncer.

## REFERENCIAS

1. Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.
2. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>)
3. <http://www.cancer.net/patient/ASCO+Resources/Patient+Guides>
4. <http://www.nccn.com/Treatment-Summaries/CancerTypes.aspx?id=48>
5. [http://www.aacc.org/resourcecenters/resource\\_topics/tumor\\_markers/Pages/default.aspx](http://www.aacc.org/resourcecenters/resource_topics/tumor_markers/Pages/default.aspx)
6. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/proteomics>
7. <http://edrn.nci.nih.gov/>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Traslacional en Cáncer  
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo  
XXI, IMSS

Av. Cuauhtémoc N° 330 Col. Doctores  
06725. México, D. F.  
Correo electrónico: hastud2@aol.com

<sup>2</sup>Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología de México  
Camino a Santa Teresa N° 1055-123  
Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena  
Contreras  
10700. México, D. F.  
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx  
gpooncol@prodigy.net.mx

# Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Una evolución desfavorable cada vez más frecuente en la práctica clínica

*Breast cancer in women under 40 years. Unfavorable outcome increasingly in clinical practice*

Guillermo Martínez-Cruz,<sup>1</sup> Alejandro Juárez-Ramiro,<sup>2</sup> Mauricio Pichardo-Cuevas,<sup>3</sup> Alfonso de J. Martín-Ordoñez.<sup>4</sup>

## ▷ RESUMEN

El cáncer de mama en México se considera un problema de salud nacional por ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Cuando se presenta en mujeres menores de 40 años, es un factor de mal pronóstico. Se realizó un análisis de la base de datos del Hospital de la Mujer del Servicio de Oncología Ginecológica en el área de quimioterapia de septiembre de 2008 a agosto de 2010, incluyendo a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con edad  $\leq 40$  años. Se identificaron 24 casos que reunían los criterios de inclusión; la menor edad fue de 23 años. De los casos, 71% correspondía a una etapa clínica III al momento del diagnóstico y 79% de las pacientes contaba con el antecedente de al menos un embarazo a término.

El retraso diagnóstico en este subgrupo de mujeres se ha asociado a la densidad del tejido mamario, al no ser una edad común de presentación y los métodos de detección oportuna que se realizan en mujeres mayores de 40 años, realizándose la biopsia hasta que la paciente detecta la tumoración.

## ▷ ABSTRACT

*The cancer of Breast in Mexico is considered to be a problem of national health for being the first reason of death for cancer in women. When he appears in 40-year-old minor women it is considered to be a factor of evil forecast. There was realized an analysis of the database of the Hospital of the Woman of the Service of Gynecological Oncology in the area of Chemotherapy of September of 2008 to August 2010, including all the patients with diagnosis of Cancer of Breast with minor or equal age to 40 years. They found 24 women who were assembling the criteria of incorporation being that of minor age of 23 years. 71% of the cases were corresponding to a clinical stage the III to the moment of the diagnosis and 79% of the patients was possessing the precedent of at least a pregnancy to term.*

*The diagnostic delay in this women's subgroup has associated to the density of the mammary tissue, on not having been a common age of presentation and the methods of opportune detection that are realized in 40-year-old major women the biopsy being realized until the patient detects the tumor.*

1Médico Residente de 4° año de Gineco-Obstetricia  
2Oncólogo Médico Adscrito al Servicio de Oncología Ginecológica  
3Director General  
4Jefe de Ginecología Oncológica  
Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Guillermo Martínez Cruz. Prolongación Salvador Díaz Mirón N° 374. Colonia Santo Tomas. Delegación Miguel Hidalgo. CP 11340 México DF. Correo electrónico: movyl@live.com.mx

**Palabras clave:** Cáncer de mama, mujeres jóvenes, México.

**Keywords:** Breast cancer, young women's, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en México, así como en otros países de América Latina, se considera un problema de Salud Pública debido al incremento en la incidencia de este padecimiento; en más de 50% de los casos, se presenta en mujeres menores de 54 años de edad.<sup>1</sup> En México, hay una población mayor a 100 millones de habitantes; con base en el Registro Histopatológico de Neoplasias en 2003 se señaló la cifra de 12 433 casos, así como 3889 defunciones relacionadas con el cáncer de mama.<sup>2</sup> A partir de 2006, el cáncer de mama se posicionó como la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, desplazando la mortalidad por cáncer cérvico-uterino.<sup>3</sup>

Por varios años se ha considerado a la paridad y al aumento en los meses de lactancia como un factor protector para cáncer de mama y la menarca a una edad temprana, menopausia tardía, nuliparidad y la edad tardía del primer embarazo como factores de riesgo. Sin embargo, 50% de los casos de cáncer de mama, no se asocian con algún factor de riesgo.<sup>4-7</sup>

Actualmente se considera al cáncer de mama como un conjunto de enfermedades, debido a que se han establecido diferencias moleculares en cada caso, lo cual explica la evolución diferente de cada paciente. Estos estudios de biología molecular son muy costosos y aunque presentan una implicación útil a futuro, no siempre es posible su realización.<sup>8</sup>

Numerosos estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente menores de 35 años, tienen más probabilidades de que su enfermedad se le asocie factores pronósticos negativos. En los análisis multi-variables se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable.<sup>9-11</sup>

El propósito de analizar esta población en nuestro país, es conocer cuáles son las características predominantes de este grupo y compararlas con lo descrito en la bibliografía.

## ▷ MÉTODOS

Se analizó la base de datos del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, del Servicio de Oncología Ginecológica

en el área de Quimioterapia, a partir del mes de septiembre de 2008 a agosto de 2010. Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer con edad menor o igual a 40 años, que habían recibido quimioterapia en cualquiera de las siguientes indicaciones: adyuvancia, neoadyuvancia y como tratamiento paliativo. Además de incluir las siguientes variables: tipo histopatológico, etapa clínica, estado civil, escolaridad y paridad. Se utilizaron los datos de las pacientes a las que se había realizado la determinación de receptores hormonales y HER 2 neu.

Se corroboraron el grado y estirpe histológico. El grado se tomó del informe histopatológico del servicio de Anatomía Patológica del hospital. La etapificación clínica fue basada en los lineamientos de la *American Joint Committee on Cancer*. El diseño del estudio es retrospectivo, descriptivo, analítico, longitudinal y utilizándose la estadística descriptiva para graficar los resultados.

## ▷ RESULTADOS

Se revisaron un total de 138 expedientes, de los cuales solo 24 pacientes reunieron los criterios de inclusión previamente descritos. Las características generales de las pacientes se muestran en la **Tabla 1**.

De las 24 pacientes analizadas 18 correspondían al rango de edad de 31 a 40 años, encontrándose la mayor incidencia en este grupo de edad, cuatro de 25 a 30 años y solo una de 23 años siendo la más joven. La población que maneja nuestro hospital es de bajos recursos, lo cual se asocia a un nivel socio económico bajo, en donde 58% de las pacientes sólo contaba con estudios completos de educación primaria. En cuanto al estado civil, en primer sitio se ubicó a las mujeres casadas (42%) y en segundo lugar, solteras. De todos los casos, 79% contaba con el antecedente de al menos un embarazo a término. Las características histológicas analizadas se describen en la **Tabla 2**.

Como está descrito, el tipo histológico más frecuente es el carcinoma canalicular infiltrante el cual se relacionó en 96% de la población descrita en nuestra muestra. Sólo 38% de las pacientes se contaba con determinación de

**Tabla 1.**

Características generales de los casos incluidos.

Características	Número	Porcentaje
<b>Edad (años)</b>		
23	1	4%
25-30	4	17%
31-40	19	79%
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	14	58%
Secundaria	6	26%
Bachillerato	2	8%
Profesional	2	8%
<b>Estado civil</b>		
Casada	10	42%
Soltera	9	38%
Unión libre	5	20%
<b>Paridad</b>		
Ninguna	5	21%
Un embarazo	4	17%
Dos o más embarazos	15	62%

receptores hormonales y Her 2 Neu debido a que no se realizan de rutina en nuestra unidad.

La etapa clínica más frecuente fue la EC III representando 71% de los casos como se muestra en la **Tabla 3**, con 4% en etapa I, y 4% en EC VI. En lo que corresponde al tratamiento 12 pacientes (50%) fueron sometidas a cirugía radical y en 71% de los casos se administró quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas. El restante 29%, recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante y una paciente como tratamiento paliativo.

De las pacientes, 33% había recibido radioterapia y el resto estaba aun sin concluir tratamiento, lo que explica que 8% de las pacientes, había iniciando tratamiento anti-hormonal.

## ► DISCUSIÓN

En México, sólo 10% de los casos de cáncer de mama se detectan en etapa I y el resto generalmente corresponde a etapas III y IV.<sup>3</sup> Desgraciadamente en nuestro medio el mayor porcentaje de etapas al momento del diagnóstico son etapas III en más de 70% de los casos. En nuestra revisión se evidenció que 71% de los casos correspondía a una etapa clínica III al momento del diagnóstico. En las mujeres jóvenes, la densidad mamaria es mayor y debido a que la detección oportuna se realiza a partir de los 40 años, la atención médica es solicitada hasta que se detecta

**Tabla 2.**

Las características histológicas analizadas.

Informe histopatológico	Número	Porcentaje
Carcinoma Ductal Infiltrante	23	96%
Carcinoma Medular	1	4%
Determinación de inmunohistoquímica	9 (100%)	38%
Receptores a estrógenos positivos	4	44%
Receptores a progesterona positivos	3	33%
Ambos receptores positivos	3	33%
HER2 positivo +++	3	33%
Pacientes triple negativo	3	33%

la tumoración en la mama y se realiza la biopsia. En mujeres mayores de 40 años muchas causas tratan de explicar la razón por la que el cáncer de mama no se diagnostica en etapas más tempranas. En 2006, en la República Mexicana, 22% de las mujeres entre de 40 y 69 años se había sometido a la realización de una mastografía en el último año.<sup>3</sup>

Nuestra muestra es muy pequeña pero en otros estudios se ha descrito que el cáncer de mama en mujeres jóvenes no depende de receptores hormonales y la combinación *Triple Negativa* (receptores hormonales de estrógenos, progesterona y la sobre-expresión de Her 2 Neu, es negativa) es más frecuente que en otro grupo de edad, asociándose como un factor negativo más a este grupo. Generalmente, la combinación de triple negativa se presenta entre 13% a 25% de todos los casos. En estudios con población mexicana, se ha informado una incidencia de 15.4%.<sup>12</sup>

El embarazo y la lactancia se describen como factores protectores a lo largo de numerosos estudios y meta-análisis en la población con cáncer de mama;<sup>13,14</sup> en mujeres jóvenes pareciera que no ofrece la protección que se ha descrito en comparación a otros grupos de edad. En nuestra muestra, 19 de 24 mujeres (79%) habían tenido un embarazo antes de los 30 años, el cual se había asociado a lactancia. Es difícil establecer la relación en este grupo de edad y sobre todo porque 30% a 50% de todos los casos de cáncer de mama se asocian a algún factor de riesgo conocido.<sup>13,14</sup>

El nivel socioeconómico de nuestras pacientes es bajo y 58% de las pacientes contaban con estudios de educación primaria completa. Este grupo, además de padecer cáncer de mama, también está expuesto al riesgo de cáncer cérvico-uterino por ser una neoplasia más frecuente en mujeres de este nivel.

**Tabla 3.**

Etapas clínicas.

Etapas clínicas	Etapas clínicas	Número	Porcentaje
I	I	1	4%
IIA	IIA	5	17%
IIIA	IIIA	8	33%
IIIB	IIIB	9	38%
IV	IV	1	4%
<b>Tratamiento</b>			
Quirúrgico	Quirúrgico	12	50%
Quimioterapia	Quimioterapia	24	100%
Hormonoterapia	Hormonoterapia	2	8%
Radioterapia	Radioterapia	8	33%

## ► CONCLUSIONES

Actualmente el cáncer de mama representa un reto para el equipo multidisciplinario de salud que aborda esta enfermedad. Las mujeres, independientemente de su estatus social, son un grupo desprotegido, particularmente el de clase socioeconómica baja, en quienes el riesgo de cáncer cérvico-uterino y cáncer de mama prevalece. Este grupo debe de luchar con el difícil acceso a los tratamientos por el costo. Hoy por hoy, el Hospital de la Mujer no cuenta con el apoyo del Programa del Seguro Popular y las pacientes que se tratan por cáncer de mama, deben de cubrir la mayoría de las ocasiones el costo de los medicamentos de quimioterapia. La edad de presentación del cáncer de mama en México, comparada con la de

otros países, es menor. En esta población, el pronóstico por el comportamiento biológico del cáncer es desfavorable y el papel de la paridad y lactancia no parece ser un factor protector en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

- Porter P. Westernizing women's risk? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; 358: 213-16.
- Registro Histopatológico de Neoplasias en México. 2003
- Knaul F, Nigenda G, Lozano R, et al. Breast cancer in Mexico: an urgent priority. *Salud Publica Mex* 2009;51 (Sup 2):S335-S344
- McPherson K, Steel CaMa, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321:624-628.
- Beaber EF, Holt VL, Malone KE, et al. Reproductive factors, age at maximum height, and risk of three histologic types of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3427-3434.
- Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3170-3178.
- Lopez-Carrillo L, Bravo-Alvarado J, Poblano-Verastegui O, Ortega-Altamirano D. Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. *Ann NY Acad Sci* 1997; 837:537-550.
- Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumor subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004;40:2667-75
- Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;16:35-42.
- De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-1043.
- Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic of the tumor and prognosis for patients with Stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.
- Gerson R, Alban F, Villalobos A, et al. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Med Mex* 2008;144:27-34.
- Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Publica Mex* 2009;51(Supl 2):S165-S171.
- Michels KB, Willet WC, Rosner BA, et al. Prospective assessment of breast-feeding and breast cancer incidence among 89,887 women. *Lancet* 1996;347:431-436.
- Kelsey JL, John EM. Lactation and the risk of BC. *N Eng J Med* 1994;330:136-137.

# Carcinomatosis peritoneal; patrones de imagen por tomografía computarizada multidetector (TCMD)

## *Peritoneal carcinomatosis: image patterns by multidetector computed tomography (MDCT)*

Gaspar Alberto Motta-Ramírez,<sup>1</sup> Verónica E Torres-Hernandez,<sup>1</sup> Juan Zinser-Sierra,<sup>2</sup> Carlos Rodríguez-Treviño,<sup>3</sup> José A Castillo-Lima.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar los patrones de la carcinomatosis peritoneal (CP) evidenciados por TCMD.

**Métodos:** Se revisaron 118 estudios consecutivos de pacientes con CP por TCMD, realizados en un periodo de cinco años dos meses, (abril, 2005 a julio, 2010) con equipos TCMD de ocho detectores y DSCT, con protocolo abdomino-pélvico trifásico (contrastes oral e IV, en fases arterial, venosa y excretora). Las imágenes axiales y las reconstrucciones multiplanares coronales y sagitales, fueron interpretadas por un médico radiólogo con más de 10 años de experiencia en la interpretación de estudios de TC abdominales.

**Resultados:** La extensión de la CP se estadificó por TC. Se identificaron 118 pacientes con protocolo abdomino-pélvico con medio de contraste en los que se identificaron hallazgos por TC de diseminación tumoral y de la presencia de lesiones peritoneales. La presencia de CP fue identificada correctamente por TC en 67/118. La ascitis se presentó en 86 estudios (73%) y fue el hallazgo más común. El engrosamiento peritoneal parietal con reforzamiento pos contraste condicionó que fuese visible el peritoneo como una línea delgada a lo largo de la cavidad

### ▷ ABSTRACT

**Purpose:** To assess the performance of CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis (PC).

**Method and materials:** 118 consecutive patients with PC underwent a CT of the abdomen and pelvis from April, 2005 to July, 2010 with 8 MDTC & Dual Source CT. The extent of PC was assessed throughout abdominopelvic regions with the identification of typical PC findings. The axial slices & coronal/sagittal MPRs were evaluated by a radiologist with over 10 years of experience in interpreting abdominal CT (GAMR).

**Results:** The extent of PC was staged with CT. 118 abdominopelvic contrast-enhanced CT scans obtained in patients with peritoneal tumor spread were reviewed retrospectively to determine the CT signs of peritoneal malignancy. The presence of PC was correctly determined on CT in 67/118. Ascites was present in 86 studies (73%) and was the most common CT finding. Parietal peritoneal thickening with contrast enhancement of the peritoneum, making the peritoneum visible as a thin line along the abdominal wall, was present in 46 (39%) of studies. This is believed to represent confluent peritoneal metastases. Tumor involvement of the omentum was visible as soft-tissue permeation of fat, enhancing nodules, and/or an omental cake in 47 (40%)

1Médico radiólogo.

2Médico oncólogo.

3Médico radiólogo, Jefe del Departamento de Radiología e Imagen. Hospital Ángeles del Pedregal, México, D. F.

4Médico radiólogo, Jefe del Departamento de Radiología e Imagen. Sanatorio Durango, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Gaspar Alberto Motta Ramírez. Mar de los Va-  
pores N° 34 Cd. Brisa, Naucalpan Edo. de México. 53280. Correo  
electrónico: gamottar@yahoo.com.mx

abdomino-pélvica, situación observada identificó en 46 (39%) de los estudios. La explicación a ese hallazgo se atribuye a la confluencia de lesiones metastásicas peritoneales. La afección infiltrativa tumoral del omentum fue demostrada por la permeación infiltrativa de la grasa, con nódulos que reforzaron el pastel del omentum en 47 (40%) de los estudios. De aquellos pacientes sin antecedente de tumor primario conocido, la identificación del mismo en adición al reconocimiento de la CP fue posible en 22 (19%).

**Conclusiones:** La CP puede manifestarse como lesiones nodulares, en placa, ascitis o bien con infiltración tumoral de la grasa mesentérica. Por lo tanto, la presencia o exclusión de la CP es importante para establecer un pronóstico y el manejo terapéutico subsiguiente. Tal reconocimiento, necesario para establecer un pronóstico y para el plan terapéutico, resulta suficientemente preciso con la TCMD.

**Palabras clave:** Carcinomatosis peritoneal, diseminación intraabdominal, TCMD, pastel epiploico.

*of studies. Of the patients without a previously known malignancy, identification of the primary tumor in addition to PC was possible in 22 (19%).*

**Conclusion:** Peritoneal carcinomatosis can manifest as nodular or plaque-like lesions, ascites, or the tumorous infiltration of mesenteric fatty tissue. Therefore, reliable confirmation or the exclusion of PC is important for the individual patient's prognosis and therapeutic management. The intraperitoneal assessment of the extent of carcinomatosis, necessary to assess prognosis and treatment planning, is accurate enough with CT imaging.

**Keywords:** Peritoneal carcinomatosis, Computed Tomography, Peritoneum CT, omental cake, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis peritoneal (CP) puede y debe ser identificada por métodos de imagen seccional y la tomografía computarizada *MultiDetector* (TCMD) facilita su caracterización así como el orientar hacia el sitio del primario.

La CP es una enfermedad metastásica del omentum con afección subsiguiente de la superficie peritoneal, ligamentos peritoneales y/o raíz del mesenterio y su presencia indica estadificación oncológica IV.<sup>1</sup> Los sitios claves para la identificación de CP incluyen al epiplón mayor, al mesenterio y a la pelvis, las superficies del diafragma, parénquimas hepático y esplénico.<sup>2</sup>

La TCMD es un método inicial de estudio en muchos problemas clínicos. La correcta identificación y reconocimiento del espectro de hallazgos que caracterizan la CP podrá ayudar a identificar el patrón metastásico y el sitio del primario.<sup>3</sup> Además su identificación evitara la realización de abordajes médicos o quirúrgicos inadecuados además de otros estudios de imagen ya innecesarios.

La CP tiene patrones de imagen ya establecidos y ello incluye al "pastel epiploico" (*omental cake*) que representa implantes, engrosamiento y heterogeneidad de la grasa con componentes de tejido blando en la superficie del omentum. Su identificación es el mejor indicador

y pista diagnóstica de la presencia de CP. Otros hallazgos son un contorno de apariencia escalonado hepático y/o esplénico, representando implantes subcapsulares; la identificación de ascitis, el engrosamiento nodular y reforzamiento peritoneal además de datos de obstrucción intestinal.<sup>3,4</sup>

En la CP los signos y síntomas más comunes son:

- Dolor y distensión abdominal
- Pérdida de peso
- Ascitis que puede o no estar presente
- Es más común en mujeres que en hombres, debido al cáncer ovárico<sup>1</sup>.

## ▷ OBJETIVO

Demostrar los patrones de la CP encontrados por TCMD y con ello lograr que tanto el médico tratante como el radiólogo se familiaricen y los capacite en su identificación.

## ▷ MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de abril de 2005 a julio de 2010 (cinco años con dos meses) identificando 118 estudios de TCMD, con equipos de TCMD ocho detectores y DSCT, con protocolo abdomino-pélvico trifásico

(contrastes oral e IV, en fases arterial, venosa y excretora) en los que la impresión tomográfica fue de la presencia de CP. La totalidad de las imágenes axiales y las reconstrucciones multiplanares (RMP) coronales y sagitales fueron evaluadas por el radiólogo responsable de la interpretación de los estudios, con una experiencia de más de 10 años en la interpretación de estudios abdominopélvicos.

*Diseño del proyecto:* Descriptivo, observacional, transversal, retro y prospectivo. El estudio se realizó en el Hospital Ángeles del Pedregal en el Departamento de Radiología e Imagen; la población elegible fueron los casos en los que por protocolo establecido, se demostró CP.

En forma retro y prospectiva, mediante búsqueda en el archivo clínico hospitalario y del archivo personal del médico radiólogo responsable de la interpretación de los estudios, se buscaron los motivos e indicaciones clínicas de los estudios incluidos en la presente casuística así como de la información clínica pertinente al caso, con énfasis en la historia de primario conocido.

*Criterios de selección de la muestra:* Dadas las características del estudio, se determinaron los siguientes criterios para la población en estudio:

De Inclusión: Pacientes en los que por protocolo establecido, se demostró CP; con dolor abdominal en estudio, pacientes con antecedente o sospecha de lesión neoplásica primaria o depósito secundario, pacientes con valores de creatinina sérica menores a 2 mg/dL y pacientes sin antecedentes de reacción a los compuestos yodados. El universo de pacientes arrojó 118 pacientes (94 mujeres, 80%; 24 hombres, 20%; rangos de edad entre 25 y 91 años). En 15 casos (13%), no fue posible reconocer la edad al momento de la realización del estudio.

El rango de edad de los 103 pacientes restantes resultó de 24 a 91 años (tres pacientes (3%): un hombre y dos mujeres); de 36 a 45 años, (10 pacientes, (10%): ningún hombre y 10 mujeres); de 46 a 55 años (16 pacientes (15%): cuatro hombres y 12 mujeres); de 56 a 65 años (34 pacientes (33%): ocho hombres y 27 mujeres); de 66 a 75 años (23 pacientes (22%): dos hombres y 21 mujeres); de 76 a 85 años (13 pacientes (13%): un hombre y 12 mujeres) y de 86 a 91 años (tres pacientes (3%): ningún hombre y tres mujeres).

De exclusión: Pacientes con valores de creatinina sérica mayores de 2mg/dL y pacientes con antecedentes de reacción a los compuestos yodados, así como en los que se realizaron estudios incompletos o con una técnica inadecuada en relación al protocolo establecido.

De eliminación: Pacientes que no cumplan con los criterios de selección de la población.

Variables: (**Tabla 1**).

**Tabla 1.**

Definición de variables y escalas de medición, variables utilizadas.

Tipo de variables	Escala	Medición
Sensibilidad	(%) ordinal	Porcentaje
Especificidad	(%) ordinal	Porcentaje

## ▷ RESULTADOS

El universo de pacientes arrojó 118 pacientes (80% mujeres). Rango de edad 24 a 91 años, con CP secundaria a 45 tumores primarios conocidos según la información clínica remitida (38%); 51 casos de primario desconocido (43%); 22 casos de primario desconocido (19%) y que gracias a la TC se estableció la posibilidad del primario con CP o de la afección primaria.

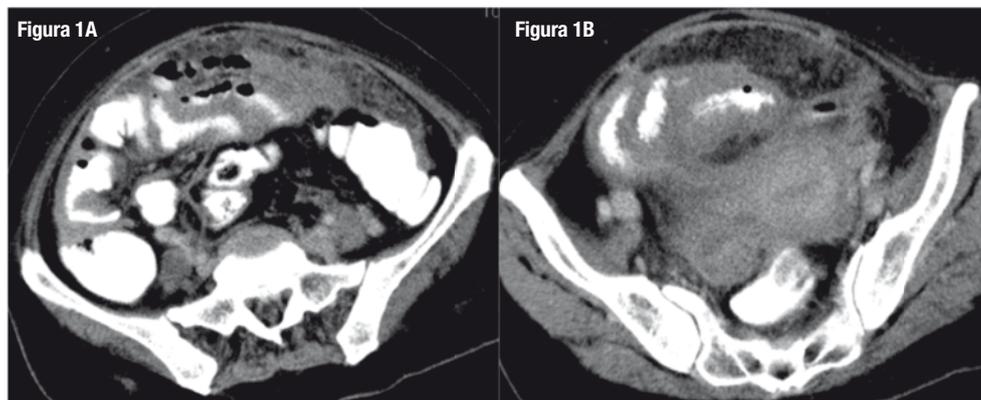
De los 22 casos desconocidos, según la información clínica remitida y que gracias a la TC se estableció la posibilidad del primario, en 16 casos (89%) por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario ovárico; un caso (0.8%) en el que por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario gástrico; un caso (0.8%) en el que por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario, mesotelioma peritoneal; un caso (0.8%) en el que por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario intestinal; un caso (0.8%) en el que por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario, de origen en la vesícula biliar y un caso (0.8%) en el que por imagen se determinó la posibilidad de CP secundaria a primario ovárico y que el estudio histopatológico subsiguiente resultó corresponder a tuberculosis intraabdominal (**Figura 1A y B**).<sup>5,6</sup>

De los 45 tumores primarios conocidos, resultaron ser primarios de ovario en 23 casos (51%), de origen gástrico en 7(16%), de origen colónico -incluyendo el recto- resultaron cuatro (9%); primario hepático en dos casos (4%), primario pulmonar en dos casos (4%), y primario de la vesícula biliar y vía biliar en dos casos (4%); y un caso (2%) respectivamente de melanoma, páncreas, esófago, vesical y endometrio.

En el grupo hombres, los procesos neoplásicos primarios en 11 casos (24%), fueron: un caso (2%) respectivamente de primario hepático, melanoma, de colon, vesical, esofágico y de pulmón; tres casos de primario gástrico (7%) y de origen colónico, incluyendo recto, dos casos (5%); 13 casos (25%) fueron de primario desconocido.

**Figura 1A y 1B.**

Mujer de 42 años de edad con hallazgo clínico de masa abdominal. Estudio de TCMD en fase venosa con contraste rectal que demostró: Ascitis, engrosamiento peritoneal generalizado con reforzamiento postcontraste, engrosamiento de la pared intestinal y masa anexial derecha. Se consideró la posibilidad de CP secundaria a primario ovárico. Histopatología: TB peritoneal.



En el grupo de mujeres, (34, 75%), los procesos neoplásicos primarios fueron: 23 casos (51%) ováricos, cuatro de origen gástrico (9%), dos de origen vesícula biliar/vía biliar (4%), de origen colónico, incluyendo recto, dos casos (4%); un caso respectivamente; dos de origen primario hepático, pulmonar y endometrial; 38 casos (75%), fueron de primario desconocido. En 11 casos (9%) el síntoma que provocó la realización de la TCMD fue dolor abdominal y en tres de esos casos (3%) existía el antecedente de primario neoplásico. Al momento de la evaluación por el personal médico en los Servicios de Urgencias no se tenía acceso a la información clínica y ello motivo confusión. Sin embargo al utilizarse a la TC para la evaluación del problema clínico se identificó la CP y el probable origen del primario.

En los ocho casos restantes no se tenía conocimiento clínico del primario, y en cuatro de ellos el síntoma pivote del dolor abdominal se integró y se caracterizó como síndrome doloroso de fosa iliaca derecha. En los ocho casos, los hallazgos por TCMD reconocieron la presencia de ascitis y del “pastel epiploico”. Con esas consideraciones fueron intervenidos quirúrgicamente cuatro de los ocho casos: dos por sospecha de apendicitis (**Figuras 2 y 3**); uno de ellos con masa dolorosa y hernia de pared y otro por obstrucción intestinal. La impresión posquirúrgica en los cuatro casos fue la de CP.

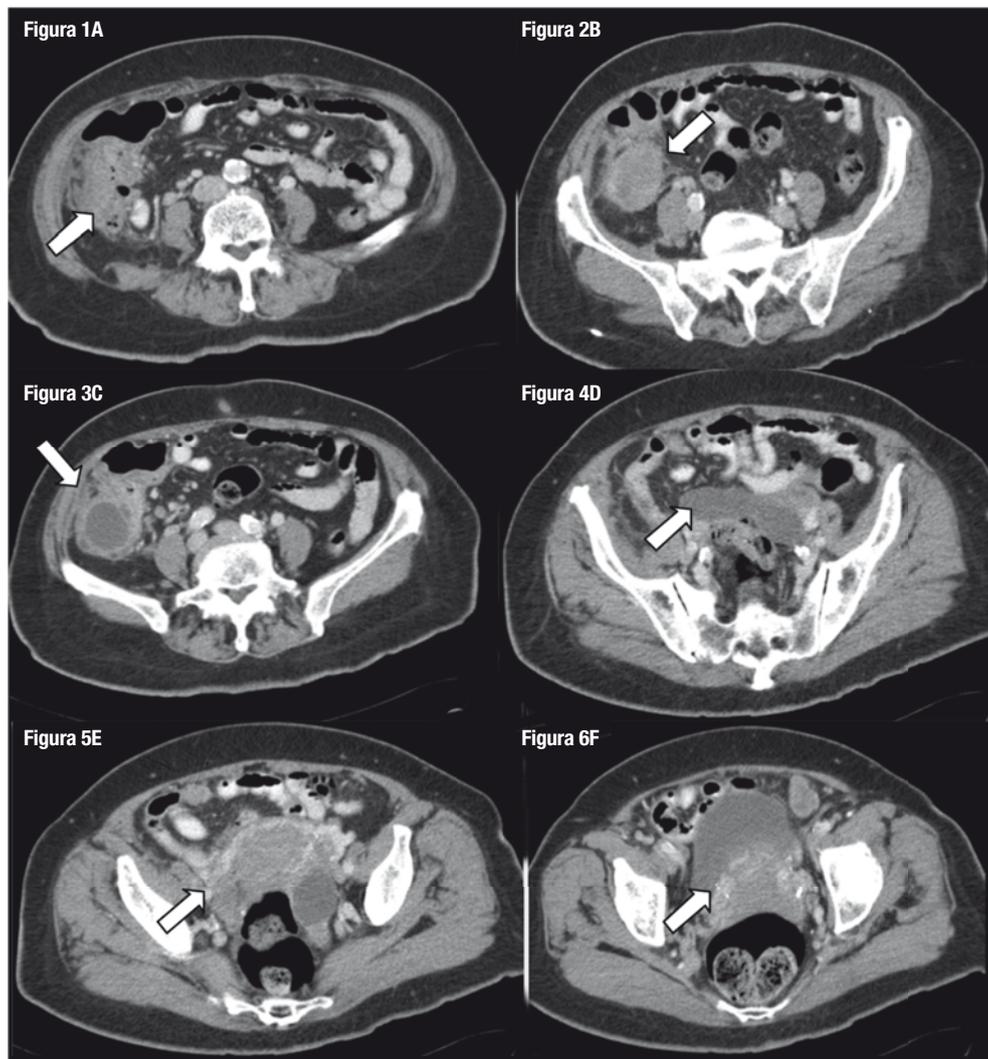
Uno de los dos casos de sospecha de apendicitis, correspondió a una mujer de 82 años, con síndrome doloroso abdominal predominantemente hacia la fosa iliaca

derecha que motiva la sospecha clínica de apendicitis y a la que se somete a cirugía de urgencia por esa sospecha diagnóstica. Antes de la cirugía se le realizó estudio de TC “para valoración”, interpretada por el radiólogo de guardia como apendicitis aguda. En los cortes axiales seleccionados se delimitan ganglios pélvicos y un proceso ocupativo cecal y pericecal, que en retrospectiva debió haberse considerado la posibilidad de afección neoplásica primario o afección metastásica. Los hallazgos postquirúrgicos y el informe de patología señalaron la presencia de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con extensa necrosis, con invasión perineural y vascular linfática, con ganglios linfáticos positivos, con ruptura capsular e invasión periganglionar. El adenocarcinoma se localizó en la serosa y muscular propia del colon y la posibilidad de que el primario sea ovárico se confirma al realizar pruebas de inmunohistoquímica de citoqueratina 7 y WT-1 que resultan intensamente positivas (**Figura 2A-F**).

El segundo caso de sospecha de apendicitis corresponde a paciente mujer de 74 años, con síndrome doloroso abdominal predominantemente hacia la fosa iliaca derecha que motiva la sospecha clínica de apendicitis y a la que se somete a cirugía de urgencia por esa sospecha diagnóstica. Antes de la cirugía se realiza estudio de TC “para valoración” que demuestra los hallazgos de implantes nodulares en la pared abdominal, perihepáticos y subcapsulares renales derechos, derrame e implantes pleurales (**Figura 3A-D**).

**Figura 2A - 2F.**

Mujer de 82 años de edad, con síndrome doloroso abdominal predominantemente hacia la fosa iliaca derecha que motiva la sospecha clínica de apendicitis, y se somete a cirugía de urgencia. En los cortes axiales seleccionados se delimitan ganglios pélvicos y un proceso ocupativo cecal y pericecal que en retrospectiva debió haberse considerado la posibilidad de afección neoplásica primario o metastásica.



Otras indicaciones de estudio fueron masa abdominal, obstrucción intestinal, síndrome icterico, síndrome de desgaste y trombosis venosa.

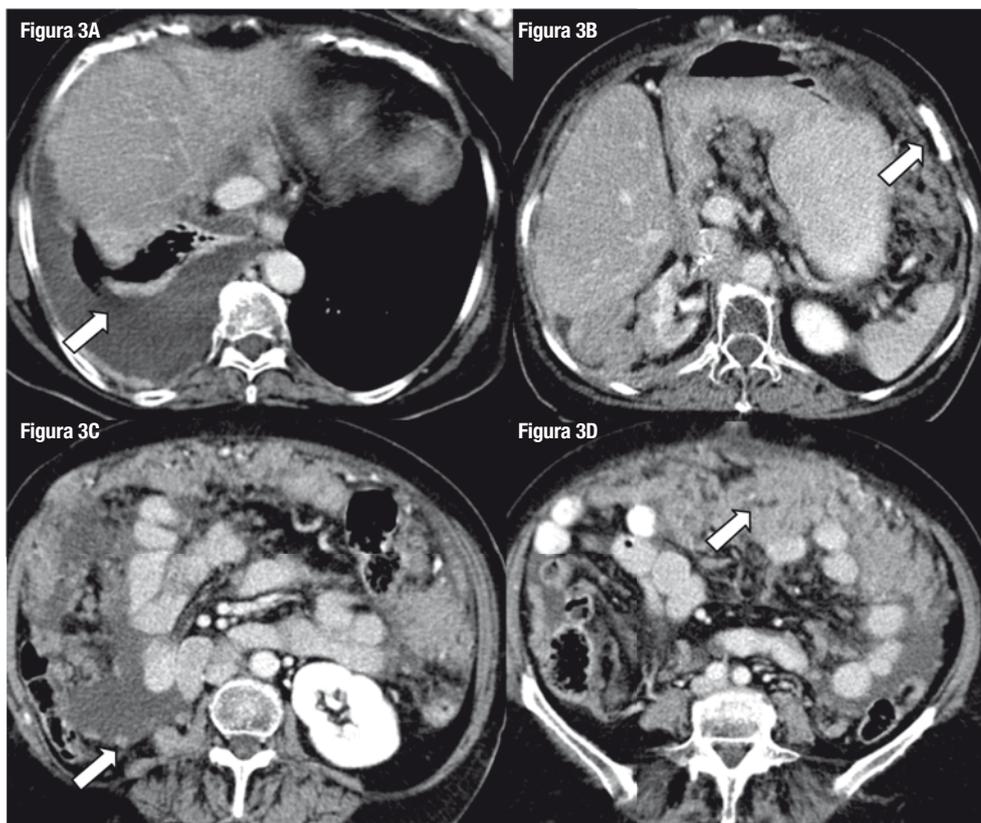
En forma retrospectiva, y mediante búsqueda en el archivo clínico hospitalario y del archivo personal del médico radiólogo responsable de la interpretación de los estudios, se indagaron los motivos e indicaciones clínicas de los estudios incluidos en la presente casuística así como de la información clínica pertinente al caso, con énfasis en la historia de primario conocido. A pesar de ello, en

51 casos de primario desconocido con CP (43% del total de los casos), no fue posible precisar el origen del primario con exactitud y ello incluyó los hallazgos de los estudios de TC; 38 pacientes con esa condición (75%) resultaron ser mujeres con rango de edad de entre 25 a 90 años.

De esa forma y en conjunto, en el grupo de mujeres, de los 94 casos de CP, 23 casos resultaron ser secundarios a primario ovárico conocido (24%) y 16 casos resultaron ser secundarios a primario ovárico identificado en base a los hallazgos de los estudios de TC (17%).

**Figura 3A - 3D.**

Mujer de 74 años de edad, con síndrome doloroso abdominal predominantemente hacia la fosa iliaca derecha que motiva la sospecha clínica de apendicitis, y se somete a cirugía de urgencia. Antes de la cirugía se realiza estudio de TC "para valoración" que demuestra los hallazgos de implantes nodulares en la pared abdominal, perihepáticos y subcapsulares renales derechos, derrame e implantes pleurales. Diagnóstico por imagen: CP de primario desconocido.



Si sólo consideramos al grupo de mujeres, en 40 casos (43%) la CP fue secundaria a primario ovárico.

De los 118 casos incluidos, 49 casos representaron estudios de seguimiento; de ellos, 45 casos tenían historia de tumor primario conocido (38%) lo que permitió reconocer la progresión del primario.

Los hallazgos por TCMD en la CP demostraron en 86 pacientes (73%) la presencia de ascitis/liquido libre intraabdominal; en 47 pacientes (40%) se demostró la presencia del "pastel epiploico" y en 41 pacientes (35%) se demostró la presencia de masa mal definida en el epiplón (**Figura 4A-C**).

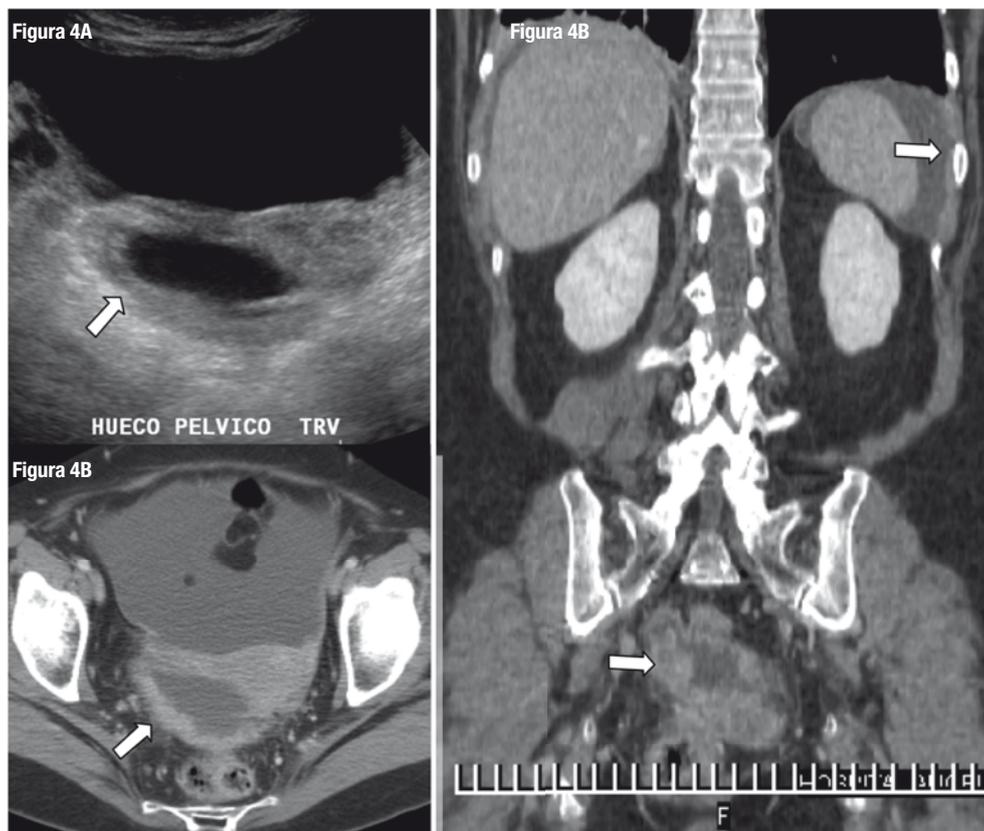
En 31 pacientes (26%) se demostraron implantes nodulares en diferentes topografías que incluyeron al diafragma en topografía subdiafragmática, al parénquima hígado y al parénquima esplénico de localización subcapsular, a la pared abdominal lo que incluyó al nódulo

umbilical<sup>7</sup> y a la superficie peritoneal así como al retroperitoneo (**Figura 5A y B**).

Sólo en dos casos (1.7%) se identificaron calcificaciones intraabdominales asociadas en ambos casos a primario conocido ovárico. En 46 de los casos (39%) se identificó engrosamiento y posterior reforzamiento de la superficie peritoneal con lesiones nodulares aisladas o confluentes, única o múltiples, diminutas y hasta de 5 cm. En 10 casos (8%) se identificó derrame pleural. En 51 casos (43%) el primario resultó desconocido lo que representa un porcentaje importante y si agregamos que además en otros 22 casos (19%) el primario era desconocido resultando el que hasta en un 62% del grupo de pacientes estudiado el primario era desconocido. La TC se estableció la posibilidad del primario o de la afección primaria en 22 (19%) casos (**Figura 6A y B**).

#### Figura 4A - 4C.

Mujer de 62 años de edad, con dolor abdominal. Estudios de US y de TCMD corte axial en hueso pélvico y RMP coronal en fase venosa que demuestra el engrosamiento nodular peritoneal en los fondos de saco y ascitis. Diagnóstico presuntivo de imagen: CP de primario desconocido.



La CP, secundaria a 45 tumores primarios conocidos según la información clínica remitida (38%), y 22 casos de primario desconocido (19%) y que gracias a la TC se estableció la posibilidad del primario con CP o de la afección primaria, fue identificada por TC en 67 casos (57%). La TC representa un método de escrutinio, identificación, seguimiento y valoración volumétrica en este tipo de problema clínico.

En la bibliografía se señala en lo que se refiere a la sensibilidad de la detección de CP por TC con rangos que fluctúan de 41% al 93% y con una especificidad de 78% a 96%<sup>8</sup>. El mayor porcentaje de sensibilidad que es de 85% a 93% se alcanza en aquellos pacientes con cáncer de ovario en comparación por ejemplo a la sensibilidad

de 41% a 79% en pacientes con primarios malignos colorrectales o del apéndice.<sup>8</sup>

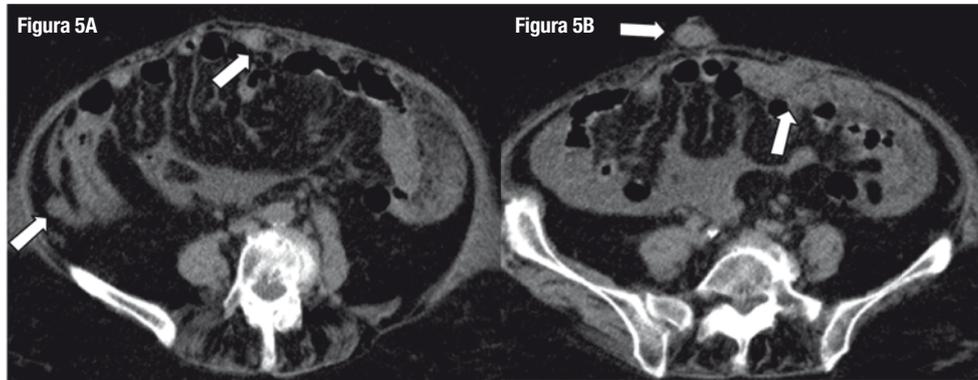
La sensibilidad de la CP detectada en aquellos pacientes con cáncer gástrico es limitada aun con los equipos de TC actuales como TCMD y *Dual Source CT*. En aquellos en los que los hallazgos por imagen no son concluyentes, la estadificación laparoscópica está recomendada sobre todo para la identificación de los factores predictivos en el cáncer gástrico como el tamaño del tumor y la estadificación T.<sup>9</sup>

#### ▷ CONCLUSIONES

Los hallazgos más comunes por TCMD en la CP fueron la ascitis en 73% de los casos y la presencia de implantes

**Figura 5A y 5B.**

Mujer de 74 años de edad, antecedente de trombosis venosa, estudio de TCMD que demuestra: Ascitis, "pastel epiploico" focal, implantes nodulares peritoneales y umbilical. Obsérvese el nódulo peri umbilical de la "Hermana Marie Joseph". Diagnóstico presuntivo de imagen: CP de primario desconocido.



nodulares retroperitoneales en diferentes topografías que incluyeron al diafragma, al hígado, al bazo y a la superficie peritoneal en 26%.

En 39% de los casos se identificó engrosamiento y posterior reforzamiento de la superficie peritoneal con lesiones nodulares aisladas o confluentes, única o múltiples, diminutas y hasta de 5 cm. En 35% se demostró la presencia de masa mal definida en el epiplón mayor y en 40% se demostró la presencia del "pastel epiploico". Únicamente en 1.7% se identificaron

calcificaciones intraabdominales asociadas a primario conocido ovárico.

En pacientes con CP, se deben recordar las posibilidades diagnósticas de orígenes del primario: estómago, ovario, colorrectal, páncreas, hígado, entre otros. El grupo de edad de 56 a 65 años representó 33% de la presente casuística, lo que lo hizo el más numeroso.

La mayor incidencia de CP fue en mujeres, y de los primarios conocidos, el de ovario fue el más común hasta (43%). En nuestro medio es factible encontrar casos de

**Figura 6A y 6B.**

Piezas quirúrgicas. Resección de múltiples lesiones confluentes, de contenido líquido en un paciente con CP de primario desconocido.



afección inflamatoria intraabdominal secundaria a Tb por lo que no debemos de dejar de considerar esa posibilidad.<sup>5,6</sup>

La CP debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales del cuadro de abdomen agudo. La CP es una entidad muy poco común dentro de los diagnósticos diferenciales de dolor abdominal. Es poco sospechada y es detectada por la TCMD en la evaluación del dolor. Su identificación y caracterización son vitales en cuanto a la morbilidad y mortalidad que conlleva una cirugía innecesaria. La TC representa un método de escrutinio, identificación, seguimiento y valoración volumétrica en este tipo de problema clínico alcanzando una certeza diagnóstica de hasta 96%, por el radiólogo responsable de la interpretación de los estudios, con o sin información clínica, basada en la identificación de los hallazgos característicos descritos de la CP en estudios con imágenes de corte de hasta 1 mm por TCMD ocho detectores o por *Dual Source CT*.

## REFERENCIAS

1. Shaw MS, Healy JC y Reznek RH. Imaging the peritoneum for malignant processes. *Imaging* 2000;12:21-33.
2. Nelson RC, Chezmar JL, Hoel MJ, et al. Peritoneal carcinomatosis: Preoperative CT with intraperitoneal contrast material. *Radiology* 1992;182:133-138.
3. Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, et al. CT Manifestations of peritoneal carcinomatosis. *AJR* 1988;150:1035-1041.
4. Megibow AJ. Bowel Obstruction: Evaluation with CT. *Radiology* 1999;180: 313-318.
5. Ha HK, Jung JI, Lee MS, et al. CT Differentiation of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *AJR* 1996;167:743-748.
6. Smiti S, Rajagopal KV. CT mimics of peritoneal carcinomatosis. *Indian Radiol J Imaging* 2010;20:58-62.
7. Coll DM, Meyer JM, Mader M, et al. Imaging appearances of Sister Mary Joseph nodule. *BJR* 1999;72:1230-1233.
8. Franiel T, Diederichs G, Engelken F, et al. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdom Imaging* 2009;34:1-6.
9. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal Metastasis: Detection with 16- or 64-Detector Row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009;253:407-415.

# Costo de los eventos adversos de bevacizumab más interferón-alfa2a, en comparación con sunitinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de células renales metastásico

## *Cost of adverse events of bevacizumab plus Interferon-alfa2a compared with Sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma*

Fernando Carlos-Rivera,<sup>1</sup> Jocelyn Ramírez-Gómez,<sup>2</sup> Araceli Aguirre-Granados.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

**Objetivo:** Diversos autores sugieren que la eficacia de la combinación de bevacizumab e interferón- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ 2a) es comparable a la de sunitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales metastásico (CCRm). Ambos regímenes poseen perfiles de tolerabilidad marcadamente distintos. Nuestro objetivo fue comparar los costos por manejo de eventos adversos (EA) de grado 3/4 asociados con estas terapias, desde la perspectiva del sistema público de salud en México.

**Métodos:** Se desarrolló un modelo analítico de decisión lineal que incluye datos de incidencia de los principales EA reportados en los dos ensayos clínicos más importantes con estos regímenes en CCRm. Los costos directos médicos para cada evento fueron calculados con base en la frecuencia y tipo de recursos identificados tras una serie de 46 entrevistas con 11 médicos de distintas especialidades

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** Several authors suggest that the efficacy of the combination of bevacizumab and interferon- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ 2a) is comparable with that of sunitinib in the first-line treatment setting of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Both regimens possess markedly different tolerability profiles. We aimed to compare the costs of managing grade 3/4 adverse events (AE) associated with these therapies from the perspective of the public health care system in Mexico.

**Material and Methods:** A linear decision analytic model was developed to include incidence data regarding main AE reported in the two most important clinical trials with these regimens in the mRCC setting. Direct medical costs for each event were calculated based on the frequency and type of resources identified through a series of 46 interviews with 11 medical doctors holding different specialties and representing several institutions. Unit costs of drugs and services were gathered from official sources.

1Director de Farmacoeconomía.

2Asociada de Farmacoeconomía.

3Coordinadora de Farmacoeconomía.  
RAC Salud Consultores S.A. de C.V.

Correspondencia: Fernando Carlos Rivera. Insurgentes Sur N° 598 Piso 2-204 Mza. Col. Del Valle. Del. Benito Juárez, 03100. México, D.F. Teléfono: (55) 5523 0931. Correo electrónico: fernando.carlos@racsalud.com

e instituciones. Los costos unitarios de medicamentos y servicios proceden de fuentes oficiales.

**Resultados:** Los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 fueron 70.3% más altos con sunitinib (\$14 951) que con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (\$8780). Los principales inductores del costo fueron neutropenia, hipertensión, diarrea y linfopenia para sunitinib; y proteinuria, perforación gastrointestinal y tromboembolismo venoso o arterial para bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Los resultados permanecieron robustos durante el análisis de sensibilidad.

**Conclusiones:** El perfil de tolerabilidad más favorable de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en CCRm permite que los costos por manejo de EA de grado 3/4 sean considerablemente más bajos con este régimen que con sunitinib.

**Palabras clave:** Carcinoma de células renales, análisis de costos, eventos adversos de medicamentos, bevacizumab, sunitinib, México.

**Results:** Expected costs for managing grade 3/4 AE were 70.3% higher for sunitinib (\$14,951 Mexican pesos) than for the combination of bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a (\$8,780 Mexican pesos). The main cost drivers were neutropenia, hypertension, diarrhea and lymphopenia for sunitinib; and proteinuria, gastrointestinal perforation and arterial or venous thromboembolism for bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a. The results remained robust under the sensitivity analysis.

**Conclusions:** A more favorable tolerability profile with the combination of bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a in mRCC allows that the costs for managing grade 3/4 AE are notably lower with this regimen than with sunitinib.

**Keywords:** Renal cell carcinoma, cost analysis, adverse drug events, bevacizumab, sunitinib, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

El cáncer de riñón es una neoplasia conocida como carcinoma de células renales (CCR), o adenocarcinoma renal y constituye 85% de todos los tumores primarios malignos del riñón.<sup>1</sup> Afecta más a los hombres que a las mujeres (en una proporción de 2 a 1), su incidencia aumenta con la edad y alcanza su pico máximo entre los 60 y 80 años.<sup>2</sup> A nivel mundial, la tasa anual estandarizada de incidencia para CCR varía entre 1.2 y 7.2 casos por cada 100 mil mujeres y entre 2.5 y 15.3 casos por cada 100 mil hombres.<sup>3</sup> Dentro de los factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer renal se encuentran el tabaquismo, sobrepeso, una dieta pobre en vegetales, hipertensión arterial, antecedentes familiares y factores de exposición ambiental u ocupacional.<sup>2-4</sup> Debido a la escasa manifestación de síntomas, casi la mitad de los pacientes son diagnosticados de manera incidental cuando se efectúa una revisión por causas no relacionadas.<sup>5</sup> Como consecuencia, aproximadamente 30% de los casos ya presenta metástasis al momento del diagnóstico y más de la mitad de los pacientes tratados por enfermedad localizada eventualmente experimentará una recaída.<sup>1,2,5</sup> La carga económica impuesta por el CCR es cuantiosa. Tan sólo

en el año 2005, los Estados Unidos destinaron alrededor de cuatro mil millones de dólares a la atención médica de esta entidad, mientras que las pérdidas de productividad alcanzaron 334 millones de dólares.<sup>6</sup>

Las opciones de tratamiento para el CCR metastásico (CCRm) han evolucionado dramáticamente durante los últimos años. Hasta hace poco, interleucina-2 (IL-2) e interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) representaban las alternativas de terapia estándar.<sup>7,8</sup> Los resultados obtenidos con estos dos agentes son relativamente modestos y a menudo se acompañan de niveles sustanciales de toxicidad.<sup>9-12</sup> Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann La Roche Inc., Basilea, Suiza) es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), un mediador clave en la angiogénesis tumoral.<sup>13,14</sup> Sunitinib (Sutent®, Pfizer Inc., Nueva York, Estados Unidos de América) es un inhibidor de la proliferación de las células tumorales y de la angiogénesis.<sup>15</sup> Tanto bevacizumab (en combinación con IFN- $\alpha$ 2a) como sunitinib han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América y por la Agencia Europea de Medicamentos (FDA y EMEA, por sus siglas en idioma inglés, respectivamente) para el tratamiento de CCRm.<sup>16-19</sup> La indicación terapéutica de bevacizumab se

sustenta primordialmente en los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos, con asignación aleatoria y a doble-ciego, controlados con IFN- $\alpha$ 2a más placebo.<sup>20,21</sup> El estudio AVOREN demostró que bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a, prolonga significativamente la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP: 10.2 Vs. 5.4 meses, razón de riesgo (HR): 0.63;  $p = 0.0001$ ) e incrementa la tasa de respuesta global objetiva (RGO: 31 vs. 13%;  $p = 0.0001$ ).<sup>20</sup> Otro estudio fase III, conducido en Estados Unidos, confirmó los beneficios significativos en SLP y en RGO provistos por bevacizumab.<sup>21</sup> Por su parte, la aprobación de sunitinib se basa en un estudio abierto en el que los pacientes tratados con este agente oral mostraron una mejora significativa en la tasa de RGO (31 vs. 6%;  $p < 0.001$ ) y en la mediana de SLP (11.0 vs. 5.0 meses), al ser comparados con el grupo que recibió IFN- $\alpha$ 2a.<sup>22</sup> La HR actualizada de SLP con sunitinib vs. IFN- $\alpha$ 2a es de 0.539 ( $p < 0.001$ ).<sup>23</sup>

Los resultados de estos estudios fase III sugieren que la eficacia de bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a es comparable a la de sunitinib en el tratamiento de primera línea de CCRm.<sup>20,22-26</sup> La evidencia clínica también sugiere que ambos esquemas de tratamiento presentan perfiles de tolerabilidad distintos con respecto al tipo, grado y frecuencia de eventos adversos (EA) que experimentan los pacientes.<sup>20-26</sup> La ocurrencia de EA afecta considerablemente la calidad de vida y a menudo se vuelve necesario reducir las dosis para contrarrestar los efectos negativos de los agentes, situación que limita potencialmente su eficacia terapéutica e incluso puede ameritar suspensión definitiva de los mismos.<sup>7,27,28</sup> Asimismo, la atención médica de los EA moderados y graves genera una demanda adicional de servicios de salud e incrementa los costos.<sup>26</sup> Actualmente, se desconoce el impacto económico inducido por la presencia de EA en el tratamiento de CCRm en nuestro país. El objetivo del presente estudio fue determinar el costo relacionado con el manejo de los principales EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm y comparar los costos esperados por este concepto en la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y en la monoterapia con sunitinib, desde la perspectiva del sistema público de salud en México.

## ▷ MÉTODOS

Se desarrolló un modelo analítico de decisión lineal en Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmon, WA, USA) y en TreeAge Pro Suite 2009® (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) para calcular y comparar los costos esperados por el manejo de los principales EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y con sunitinib

en el tratamiento de primera línea de CCRm, de acuerdo con la práctica clínica habitual de las instituciones del sistema público de salud en México. El modelo se encuentra integrado por 52 variables.

*Incidencia de eventos adversos:* El modelo incluye los datos de incidencia de los principales EA reportados en los dos ensayos clínicos fase III más importantes que se han llevado a cabo hasta el momento en la indicación terapéutica de interés.<sup>20,23</sup> Los eventos se clasificaron en tres grandes grupos: anormalidades de laboratorio (**Figura 1**), EA gastrointestinales y cardiovasculares (**Figura 2**) y EA dermatológicos y sistémicos (**Figura 3**). Debido a que la gran mayoría de los costos asociados con el manejo de EA proviene del desarrollo de eventos de grado 3/4,<sup>26</sup> se decidió realizar el análisis tomando en consideración únicamente los eventos más graves. El criterio para seleccionar los EA fue que éstos resultaran potencialmente costeados desde la perspectiva del sistema público de salud en México. Por falta de información precisa acerca de la incidencia de depresión en los pacientes con sunitinib,<sup>22,23</sup> se decidió excluir del análisis a este evento.

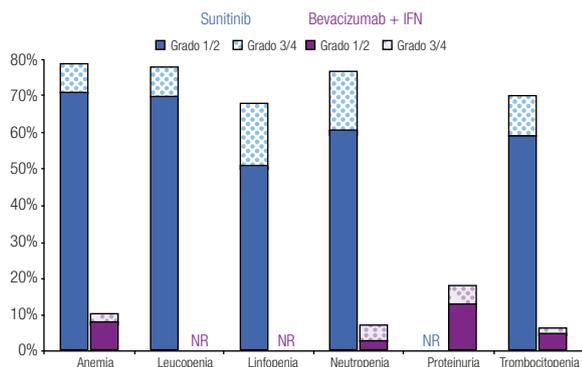
*Datos de costos:* El cálculo de costos se efectuó mediante la suma producto de los recursos médicos utilizados para la atención de cada EA de grado 3/4 y sus respectivos costos unitarios. La frecuencia y tipo de cada recurso médico, así como la proporción de pacientes que lo requiere, fueron determinadas con base en una serie de 46 entrevistas con 11 médicos de distintas especialidades (oncología, hematología, gastroenterología, cardiología y cirugía), que pertenecen o han tenido experiencia en hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y de la Secretaría de Salud. Conforme a la perspectiva del estudio, sólo se calcularon los costos directos de atención médica.

Los datos sobre uso de recursos médicos para cada EA de grado 3/4 fueron recolectados en un formato diseñado especialmente para esta investigación. El formato consta de seis secciones: (i) consultas médicas (servicio de urgencias, medicina familiar y especialidad); (ii) exámenes de imagenología (estudios de gabinete); (iii) exámenes de laboratorio; (iv) terapia farmacológica (nombre genérico del medicamento, dosis empleada, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento); (v) hospitalización, diferenciando entre estancia en sala común y en unidad de terapia intensiva; y, (vi) procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

La información sobre costos unitarios procede de fuentes oficiales. Para los costos de medicamentos, se

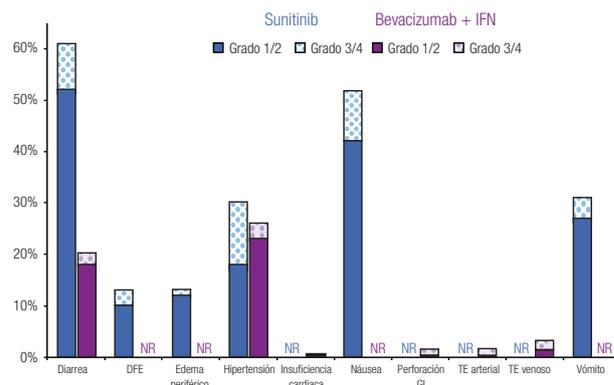
**Figura 1.**

Frecuencia y severidad de las principales anomalías de laboratorio en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; NR: no informado.



**Figura 2.**

Frecuencia y severidad de los principales eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; DFE: disminución de la fracción de eyección; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo; NR: no informado.



consultaron el portal de transparencia del IMSS<sup>29</sup> y el Sistema Electrónico de Contrataciones Gubernamentales (Compranet),<sup>30</sup> mientras que los costos unitarios de los servicios médicos se obtuvieron del listado publicado por el IMSS en el Diario Oficial de la Federación (tercer nivel de atención médica)<sup>31</sup> y de las cuotas de recuperación para el nivel socioeconómico número seis en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Secretaría de Salud.<sup>32</sup> Todos los costos fueron calculados y se expresan en moneda nacional (pesos mexicanos) del año 2009.

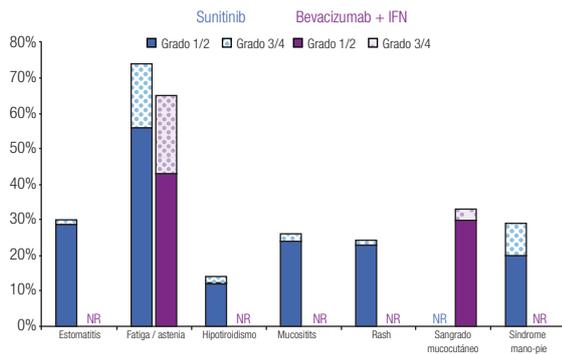
Puesto que la neutropenia puede presentarse con o sin fiebre, fue necesario calcular el costo promedio ponderado para este evento. El cálculo incluyó la proporción de casos y el costo cuando la neutropenia es febril y la proporción de casos y el costo asociado cuando la neutropenia no viene acompañada de fiebre. De acuerdo con los datos de Motzer y colaboradores (2007), 4.44% (2/45) de los casos de neutropenia ocurridos en el grupo de sunitinib fue de tipo febril.<sup>22</sup> Esta cifra se utilizó para calcular los costos en ambos grupos de comparación. El costo de neutropenia sin fiebre se calculó como parte de las entrevistas a expertos; el costo de tratamiento de neutropenia febril fue obtenido de un artículo publicado en México,<sup>33</sup> cuyo valor se actualizó de 2008 a 2009 empleando el mismo factor utilizado por el IMSS.<sup>31</sup>

*Análisis estadístico:* La incidencia de EA de grado 3/4 en cada una de las tres categorías de eventos analizadas, según terapia dirigida, se comparó mediante la prueba

exacta de Fisher para diferencia de proporciones. El cálculo del valor esperado durante el caso base contempla la estimación puntual de la incidencia de cada EA de grado 3/4 y el promedio de costos de tratamiento para cada evento. Una vez que el caso base fue analizado, se realizó un exhaustivo proceso de análisis de sensibilidad. El análisis determinístico consistió de una serie de análisis de sensibilidad de tipo escenario, donde se evaluó el efecto de utilizar los valores extremos de la incidencia de los EA de grado 3/4 y de los costos de tratamiento. Estos valores extremos se conformaron con los límites superior e inferior del intervalo de confianza a 95% para la incidencia de cada evento y con el costo máximo y mínimo, éstos últimos definidos como el valor de costos para el caso base  $\pm$  una variación de 15%. Las pruebas estadísticas y las estimaciones puntuales e intervalos de confianza para la incidencia de EA de grado 3/4 se desarrollaron en el software estadístico Stata versión 9 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Los intervalos de confianza fueron generados con el método exacto de la distribución binomial. Posteriormente, se diseñó un diagrama de tornado, el cual consiste en un conjunto de análisis de sensibilidad univariados, cuyos resultados se grafican en barras horizontales que son apiladas en orden conforme a su longitud, siendo las más amplias representativas de los parámetros que generan mayor impacto en el cálculo de la diferencia de costos esperados por manejo de EA de grado 3/4. Para el análisis de sensibilidad probabilístico se generaron

**Figura 3.**

Frecuencia y severidad de los principales eventos adversos dermatológicos y sistémicos en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; NR: no informado.



10 000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. De acuerdo con las recomendaciones de Briggs y colaboradores, se asumió una distribución de probabilidad beta para la incidencia de EA y una distribución de probabilidad gamma para los costos por manejo de los mismos.<sup>34</sup> Los parámetros de la distribución beta para la incidencia de EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fueron obtenidos directamente de las cifras reportadas por los autores del ensayo clínico.<sup>20</sup> En el caso de sunitinib, los parámetros se obtuvieron de forma indirecta mediante un proceso de aproximación, utilizando las medias y desviaciones estándar calculadas empíricamente en el software estadístico. Los parámetros de la distribución gamma también se determinaron siguiendo un proceso de aproximación, al considerar para cada parámetro el valor promedio de costos y asumir una desviación estándar igual a 10% de ese valor.<sup>34</sup>

## ► RESULTADOS

La **Tabla 1** presenta los costos promedio por evento y la incidencia puntual de EA de grado 3/4 con sunitinib y con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, así como el costo esperado por paciente para cada evento y la distribución porcentual de los costos totales esperados, según terapia dirigida. La incidencia de EA de grado 3/4 resultó significativamente más alta con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Lo anterior fue cierto para las tres

categorías de eventos que se evaluaron: anomalías de laboratorio (61.3% vs. 15.7%;  $p = 0.0000$ ), EA gastrointestinales y cardiovasculares (34.1% vs. 9.8%;  $p = 0.0000$ ) y EA dermatológicos y sistémicos (33.6% vs. 25.2%;  $p = 0.0142$ ). Asimismo, en las tres categorías analizadas el gasto por manejo de EA de grado 3/4 resultó mayor con sunitinib que con bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a (**Figura 4**). De esta forma, los costos totales esperados por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm son considerablemente más elevados cuando se administra sunitinib (\$14 951 por paciente) que cuando la terapia consiste en la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (\$8780 por paciente). El gasto adicional con sunitinib fue estimado en \$6171 por paciente, cifra que equivale a un aumento de 70.3% con respecto al valor esperado para la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Visto de otra forma, los ahorros potenciales con la terapia combinada representan una disminución de 41.3% con relación a la monoterapia de sunitinib en los costos asociados con el manejo de eventos adversos de grado 3/4.

Aproximadamente, la mitad de los costos directos médicos por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm que reciben sunitinib corresponde a la categoría de anomalías de laboratorio; los EA de tipo gastrointestinal o cardiovascular ocupan el segundo lugar con 41% y los EA dermatológicos y sistémicos representaron una décima parte del total. Los principales inductores del costo fueron neutropenia, hipertensión, diarrea, linfopenia, trombocitopenia, disminución de la fracción de eyección y anemia, quienes en conjunto fueron responsables del 83% del costo total por manejo de EA de grado 3/4 con este agente. La distribución porcentual de costos por manejo de EA de grado 3/4 con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fue 54% para los EA gastrointestinales y cardiovasculares, 37% para las anomalías de laboratorio y 9% para los EA dermatológicos y sistémicos. Proteinuria, perforación gastrointestinal, tromboembolismo venoso o arterial, neutropenia, hipertensión y fatiga/astenia constituyen los principales inductores del costo del manejo de EA de grado 3/4 para la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, siendo responsables del 86% del costo total esperado por este rubro (**Tabla 1** y **Figura 4**).

La **Tabla 2** presenta los resultados del análisis de sensibilidad determinístico. En los cuatro escenarios que se generan al utilizar como parámetros del modelo valores extremos de incidencia y de costos, el valor esperado del costo total por manejo de EA de grado 3/4 fue más alto para sunitinib que para la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, con una diferencia que oscila entre \$3643 y \$7097 por paciente.

**Tabla 1.**

Análisis de costos por manejo de eventos adversos de grado 3/4 en pacientes con CCRm\*.

Evento adverso	Costo por evento	Sunitinib			Bevacizumab + IFN- $\alpha$ 2a		
		Incidencia	Costo Esperado	Distribución de costos (%)	Incidencia	Costo Esperado	Distribución de costos (%)
Anemia	\$ 11,496	8.0%	\$ 920	6.2	2.7%	\$ 307	3.5
Diarrea	\$ 19,056	9.1%	\$ 1,728	11.6	2.1%	\$ 396	4.5
DFE	\$ 36,219	2.9%	\$ 1,061	7.1	---	---	---
Edema periférico	\$ 17,935	1.1%	\$ 192	1.3	---	---	---
Estomatitis	\$ 22,455	1.1%	\$ 240	1.6	---	---	---
Fatiga / astenia	\$ 2,599	18.1%	\$ 471	3.2	22.0%	\$ 571	6.5
Hipertensión	\$ 23,964	12.0%	\$ 2,876	19.2	3.3%	\$ 781	8.9
Hipotiroidismo	\$ 2,519	2.1%	\$ 54	0.4	---	---	---
Insuficiencia cardíaca	\$ 36,219	---	---	---	0.3%	\$ 109	1.2
Leucopenia	\$ 7,471	8.0%	\$ 598	4.0	---	---	---
Linfopenia	\$ 7,471	18.1%	\$ 1,354	9.1	---	---	---
Mucositis	\$ 25,689	2.1%	\$ 547	3.7	---	---	---
Náusea	\$ 2,729	5.1%	\$ 138	0.9	---	---	---
Neutropenia	\$ 18,748	18.1%	\$ 3,399	22.7	4.5%	\$ 834	9.5
Perforación GI	\$ 126,031	---	---	---	1.2%	\$ 1,500	17.1
Proteinuria	\$ 29,284	---	---	---	6.5%	\$ 1,912	21.8
Rash	\$ 1,644	1.1%	\$ 18	0.1	---	---	---
Sangrado mucocutáneo	\$ 6,297	---	---	---	3.3%	\$ 205	2.3
Síndrome mano-pie	\$ 1,644	9.1%	\$ 149	1.0	---	---	---
Trombocitopenia	\$ 12,087	9.1%	\$ 1,096	7.3	2.1%	\$ 251	2.9
TE arterial	\$ 74,114	---	---	---	1.2%	\$ 882	10.0
TE venoso	\$ 57,901	---	---	---	1.8%	\$ 1,031	11.7
Vómito	\$ 2,729	4.0%	\$ 109	0.7	---	---	---

\* Cifras redondeadas. CCRm: carcinoma de células renales metastásico; DFE: disminución de la fracción de eyección; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo.

La **Figura 5** despliega el diagrama de tornado. Para mayor claridad, se muestran únicamente los 25 parámetros que más influyeron en los resultados del modelo. Considerando un rango de variabilidad plausible, ningún parámetro –de forma individual– tuvo la capacidad de revertir la conclusión de que la monoterapia de sunitinib se asocia con mayores costos por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm.

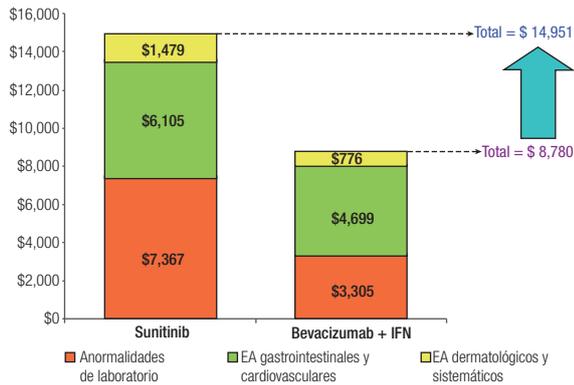
De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 con sunitinib y con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fueron estimados en \$14 942 y \$8750 respectivamente, dando lugar a un ahorro de \$6192 por paciente en este rubro a favor de la terapia combinada (**Figura 6**). En aproximadamente 90% de las diez mil simulaciones generadas, el ahorro con bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a superó los \$4300 por paciente, y sólo en una de ellas el costo con sunitinib resultó más bajo que la terapia combinada.

## ▷ DISCUSIÓN

Durante los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas ha abierto nuevas posibilidades en el ámbito de la oncología. Bevacizumab (en combinación con IFN- $\alpha$ 2a) y sunitinib han mostrado resultados alentadores como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm. Dentro de los factores que deben valorarse al momento de seleccionar un régimen terapéutico destacan la eficacia, seguridad, tolerabilidad, facilidad de manejo de los EA, impacto en calidad de vida, costos asociados con la terapia y costos del manejo de los efectos indeseables.<sup>26,35</sup> La evidencia que se desprende de los estudios pivotaes con estos regímenes es que su eficacia es similar.<sup>20,22,23</sup> Dos artículos publicados recientemente proponen que existe cierta ventaja a favor de sunitinib en SLP.<sup>36,37</sup> Sin embargo, dichos estudios incluyeron en su análisis de eficacia los resultados del ensayo clínico CALGB 90206,<sup>21</sup> un estudio abierto que no reportó los datos confirmados

**Figura 4.**

Comparación de costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. EA: eventos adversos; IFN: interferón- $\alpha$ 2a.



de manera independiente y que fue llevado a cabo en centros con experiencia limitada en el uso de IFN- $\alpha$ 2a.<sup>26</sup> Más aún, la proporción de pacientes con pronóstico favorable en el estudio pivotal de sunitinib<sup>22-23</sup> fue más alta que en el estudio pivotal de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a<sup>20</sup> y que en el ensayo clínico CALGB 90206<sup>21</sup> (38% vs. 27% y 26%, respectivamente), por lo que los resultados de las comparaciones indirectas deben ser tomados con cautela.<sup>36,37</sup> Considerando lo anterior, diversos autores sugieren que la eficacia de bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a y de la monoterapia con sunitinib resulta comparable.<sup>24-26,35</sup>

Los perfiles de tolerabilidad de sunitinib y de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a difieren de manera sustantiva.<sup>13,20-23,25,26</sup> Los resultados del presente estudio muestran que aproximadamente la mitad de los EA de grado 3/4 considerados para el análisis de sunitinib corresponde a anomalías de laboratorio, mientras que la otra mitad se divide exactamente entre la categoría de EA gastrointestinales y cardiovasculares y la categoría de EA dermatológicos y sistémicos. En cambio, la mitad de los EA de grado 3/4 incluidos en el análisis de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a pertenecen a la categoría de EA dermatológicos o sistémicos; este tipo de eventos son considerados los menos graves y se asocian con menores costos al ser comparados con las otras categorías. Una posible explicación de la diferencia en los perfiles de tolerabilidad observada tiene que ver con los mecanismos de acción de los agentes. Los EA comúnmente asociados con bevacizumab parecen relacionarse directamente con la inhibición precisa de la señalización del FCEV. En contraste, sunitinib es un

**Tabla 2.**

Análisis de sensibilidad determinístico.

Escenarios	Costos Esperados por EA de grado 3/4*		
	Sunitinib	BEV + IFN	Diferencia
Caso base <sup>a</sup>	\$ 14 951	\$ 8780	\$ 6171
Incidencia baja <sup>b</sup>	\$ 10 455	\$ 4067	\$ 6388
Incidencia alta <sup>c</sup>	\$ 21 017	\$ 17375	\$ 3643
Costos mínimos <sup>d</sup>	\$ 12 708	\$ 7463	\$ 5246
Costos máximos <sup>e</sup>	\$ 17 194	\$ 10 097	\$ 7097

\* Cifras redondeadas.

EA: eventos adversos; BEV: bevacizumab; IFN: interferón- $\alpha$ 2a.

a. Costos promedio e incidencia puntual de los EA.

b. Costos promedio y límite inferior del intervalo de confianza para incidencia.

c. Costos promedio y límite superior del intervalo de confianza para incidencia.

d. Costos mínimos (costo promedio - 15%) e incidencia puntual de los EA.

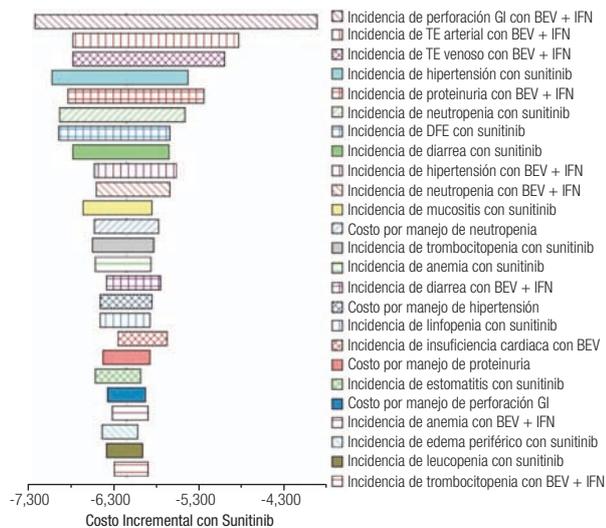
e. Costos máximos (costo promedio + 15%) e incidencia puntual de los EA.

inhibidor multi-objetivo de la quinasa que ha demostrado tener actividad en contra de diferentes trayectorias de señalización celular, por lo que el tratamiento con sunitinib se asocia con toxicidades específicas y no específicas del FCEV.<sup>26</sup>

Una parte de los EA observados con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a se considera una consecuencia del tratamiento con este último agente. Por ejemplo, en los estudios con pacientes que recibieron monoterapia de bevacizumab no se identificó neutropenia.<sup>25</sup> Así, presumiblemente se puede mejorar la tolerabilidad de la terapia combinada si se reduce la dosis de IFN- $\alpha$ 2a. Melichar y colaboradores mostraron que la reducción de la dosis de IFN- $\alpha$ 2a de nueve a seis o incluso a tres millones de unidades internacionales permitió a los pacientes que desarrollaron toxicidad atribuible a dicho agente durante el estudio AVOREN continuar con la terapia, manteniendo un manejo adecuado de los EA y, más importante aún, sin afectar la eficacia del tratamiento antineoplásico.<sup>38</sup> En el periodo de seis semanas posterior a la reducción de dosis de IFN- $\alpha$ 2a, la incidencia de EA de grado 3/4 disminuyó considerablemente comparado con las seis semanas previas (44% vs. 18% en el grupo de bevacizumab y 41% vs. 10% en el grupo de placebo).<sup>38</sup> La mayoría de los EA con sunitinib puede controlarse reduciendo la dosis diaria que se administra.<sup>27</sup> Sin embargo, la evidencia indica que tanto la tasa de RGO con sunitinib se relacionan directamente con la magnitud de exposición al fármaco.<sup>39,40</sup> Ante la presencia de EA de grado 3/4 con sunitinib es frecuente la necesidad de

**Figura 5.**

Diagrama de tornado. EA: eventos adversos; BEV: bevacizumab; IFN: interferón- $\alpha$ 2a; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo; DFE: disminución de la fracción de eyección.



ajuste de dosis o suspensión temporal del medicamento, situación que puede limitar su eficacia terapéutica.<sup>27,41,42</sup> La proporción de pacientes con al menos una reducción de dosis ocasionada por el tratamiento de EA emergentes durante los estudios pivotaes fue notablemente más alta con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (32% vs. 13%). De igual forma, la proporción de pacientes que experimentó una suspensión temporal de la terapia por EA fue mayor con sunitinib (38% vs. 21%). Para medianas de duración del tratamiento de seis y 9.7 meses respectivamente, la tasa de discontinuación por EA con sunitinib duplica la de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (8% vs. 4%).<sup>27</sup> Cuando la mediana de duración del tratamiento con sunitinib alcanzó los 11 meses, aproximadamente uno de cada cinco pacientes asignados a este agente oral había abandonado el tratamiento como consecuencia de EA intolerables.<sup>23</sup>

La incidencia y tipo de EA repercute en los costos de tratamiento. En el presente estudio, los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 fueron considerablemente (70.3%) más elevados con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. La diferencia (\$6171 por paciente) significa ahorros potenciales de 41.3% en este

rubro si se sustituye la monoterapia de sunitinib por la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Estos resultados son consistentes con lo reportado previamente en la literatura.<sup>26,43</sup> La técnica Delphi fue utilizada para determinar el uso de recursos asociado con la atención médica de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm en España e Italia. Considerando la incidencia reportada en los estudios pivotaes, la diferencia de costos (ahorro porcentual) en el manejo de EA de grado 3/4 fue estimada en 372 euros (40%) por paciente en España y en 489 euros (55%) por paciente en Italia, ambos a favor de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a.<sup>26,43</sup> Otros análisis, donde los costos por evento se sustentaron en fuentes de información más elaborada, tales como grupos relacionados con el diagnóstico (GRD), catálogos y bases de datos oficiales, además de literatura publicada, ofrecen resultados similares. Los ahorros potenciales con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en lugar de sunitinib fueron calculados en 418 (23%), 671 (45%) y 972 (38%) euros por paciente en Alemania, el Reino Unido y Francia, respectivamente.<sup>26</sup> La capacidad para mejorar la tolerabilidad al tratamiento combinado de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, al reducir las dosis de este último agente sin comprometer la eficacia del régimen, permitiría reducir aún más los costos de tratamiento.<sup>44</sup>

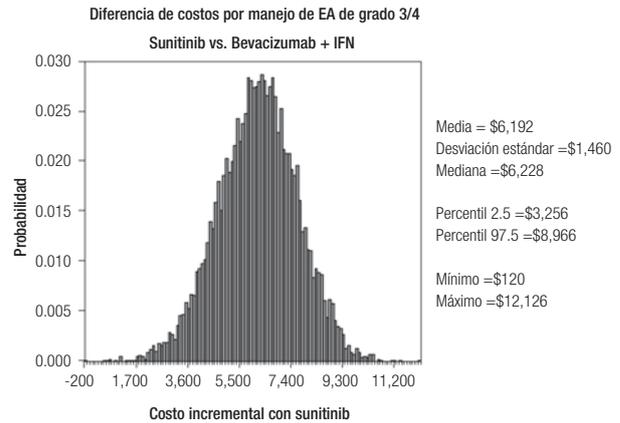
No obstante las diferencias en las fuentes de información empleadas para su cálculo, la composición porcentual de los costos en nuestro estudio resulta comparable con los resultados de otras publicaciones.<sup>26,43</sup> Las anomalías de laboratorio son los EA de grado 3/4 más frecuentes con sunitinib y el tratamiento de las toxicidades hematológicas representó prácticamente la mitad de los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 con este agente en México. Las toxicidades hematológicas generan un impacto económico sustancial y disminuyen la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.<sup>28,45</sup> Aunque con menores costos asociados, otros EA que se presentan con cierta regularidad con sunitinib son percibidos normalmente como problemáticos. Por ejemplo, el síndrome mano-pie suele manifestarse de tres a cuatro semanas después de iniciada la terapia y ocurre primordialmente en los puntos de presión de las manos y pies, dificultando tareas básicas como caminar y desarrollar actividades manuales.<sup>26,27</sup> Diarrea, náusea, vómito y mucositis son otros eventos que interfieren con la cotidianidad, generan incomodidades y pueden ocasionar situaciones embarazosas. Además, estos eventos podrían alterar el plan nutricional de los pacientes, mismo que de por sí ya se encuentra comprometido.<sup>26</sup> En nuestro estudio, proteinuria fue el EA de grado 3/4 que más peso tuvo en los costos esperados por este rubro en la terapia

combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, siendo responsable de 21.8% del total. Esta proporción coincide con los datos obtenidos en el Reino Unido, donde proteinuria también fue el principal inductor de costos para dicho régimen.<sup>26</sup> A nivel individual, sin duda que perforación gastrointestinal constituye el EA potencialmente más grave y costoso. A pesar de su baja incidencia (1.19%), la perforación gastrointestinal fue el evento con el segundo costo esperado más alto para bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en México, mientras que en España se ubicó en el primer lugar y en Italia ocupó el tercer sitio.<sup>26,43</sup> Tromboembolismo arterial o venoso, hipertensión arterial, neutropenia y fatiga/astenia fueron los otros eventos que tuvieron mayor impacto en los costos totales esperados por manejo de EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en México. Si bien es cierto que eventos como perforación gastrointestinal y tromboembolismo son potencialmente letales, es importante señalar que únicamente 3 casos de defunción, ocurridos entre un total de 337 pacientes asignados a la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (<1%) se clasificaron como posiblemente relacionadas con bevacizumab.<sup>20</sup>

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que vale la pena comentar. En primer lugar, se analizaron exclusivamente los EA que los investigadores y el grupo de expertos consideraron costeables desde la perspectiva del sistema público de salud en México. Así, un total de 23 eventos fueron evaluados. En el análisis de costos para Italia se siguió un criterio similar. Nosotros incluimos todos los 19 EA del estudio italiano y agregamos cuatro eventos más. De acuerdo con los datos presentados por Mickisch y colaboradores (2010), los eventos que no incorporamos en el análisis representan una proporción mínima en el costo total esperado y su efecto en costos parece similar entre los dos regímenes.<sup>26</sup> Es probable que la mayoría de los gastos asociados con el tratamiento de eventos tales como dolor de cabeza y síndromes semejantes a influenza sean absorbidos directamente por los pacientes y sus familias (como gasto de bolsillo) y no por las instituciones. Una segunda limitación consiste en que el análisis contempla únicamente los costos de los EA de grado 3/4. Como se mencionó con anterioridad, y al igual que en los casos de España e Italia, se decidió excluir del análisis a los EA de grado 1/2 debido a que los reportes en el Reino Unido, Alemania y Francia indicaron que la mayor parte del costo esperado corresponde a los eventos graves.<sup>26,43</sup> Un criterio adicional que tomamos en cuenta fue la dificultad para establecer el porcentaje de pacientes con eventos leves y moderados que realmente acude en busca de atención médica. En este sentido, las cifras de costos esperados que se muestran en nuestro estudio

Figura 6.

Análisis de sensibilidad probabilístico. EA: eventos adversos; IFN: interferón- $\alpha$ 2a



deben verse como una estimación conservadora. En el estudio de Mickisch y colaboradores (2010), los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 representaron entre 61 y 93% de los costos esperados por los EA de todos los grados en el grupo de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y entre 51% y 86% en el grupo de sunitinib.<sup>26</sup> El incluir los eventos de todos los grados habría incrementado la diferencia absoluta a favor de la terapia con bevacizumab. Los ahorros para EA graves y para todos los eventos, expresados en términos porcentuales, permanecieron casi inalterados en el Reino Unido y Alemania, mientras que en Francia la diferencia a favor de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a se incrementó de 38% para los EA de grado 3/4 hasta 62% cuando se incluyeron todos los grados.<sup>26</sup>

Otras limitaciones del estudio se relacionan con las fuentes de información utilizadas y con la naturaleza del propio modelo analítico de decisión lineal. Los datos de incidencia provienen de dos ensayos clínicos, que si bien son parecidos en cuanto a diseño y duración del tratamiento, tal vez no sean lo suficientemente representativos del tipo y frecuencia de EA observados durante la práctica clínica diaria. Un estudio reciente sugiere que las incidencias de EA de grado 3/4 con terapias orales de

inhibidores de quinasas (sunitinib y sorafenib) en CCR avanzado reportadas inicialmente en la literatura pueden estar subestimadas.<sup>41</sup> Por otro lado, el haber calculado los costos por evento con base en una serie de entrevistas a expertos pudiera verse también como una limitación del estudio. No obstante, los patrones y la distribución de costos obtenida durante esta investigación resultan comparables con otros estudios que han empleado fuentes de información para costos más estandarizadas.<sup>26</sup> El modelo no permite establecer si la diferencia de costos entre ambos regímenes resulta estadísticamente significativa, aunque una disminución de alrededor de 40% en los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 a favor de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a puede considerarse de importancia y es consistente con lo publicado en la literatura.<sup>26,43</sup> Sería ideal contar con un estudio prospectivo o con datos más sólidos de farmacovigilancia y de costos para poder confirmar los hallazgos reportados hasta ahora, así como identificar nuevas líneas de investigación. Finalmente, es importante destacar que el presente estudio constituye un análisis de costos enfocado exclusivamente al manejo de EA y que esta categoría de costos representa sólo una porción del costo total asociado con el tratamiento antineoplásico con terapias dirigidas. Una evaluación completa de farmacoeconomía requiere que los costos de las terapias y de la atención de sus efectos indeseables sean considerados en conjunto con parámetros clínicos de eficacia y calidad de vida.

A manera de conclusión, este estudio sugiere que la diferencia en los mecanismos de acción entre sunitinib y bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a tiene repercusiones en el tipo y frecuencia de los EA observados en el tratamiento de primera línea de CCRm. El perfil de tolerabilidad más favorable de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a permite que los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 sean considerablemente más bajos con este régimen que cuando se administra sunitinib. Esta característica, en combinación con otros factores, debe ser tomada en cuenta al momento de decidir el esquema terapéutico más adecuado. El tratamiento óptimo con estos agentes requiere llevar a cabo un monitoreo proactivo que permita actuar de manera oportuna para reducir los costos y los efectos negativos de los EA y maximizar la efectividad en beneficio de los pacientes y las instituciones de salud.

#### ▷ AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen enormemente a los doctores Dan Green Renner, Juan Alejandro Silva, Mario Pérez, Ricardo Villalobos Valencia, Víctor Manuel Vázquez

Rivera, Guadalupe Cervantes Sánchez, Laura Torrecillas Torres, Carlos Alberto Ronquillo Carreón, Luis Martín Loarca Piña, Juan Manuel Blancas Valencia y Mauricio López Meneses por su valiosa contribución al estudio.

#### ▷ DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

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

- Ochoa F. Actualización del tratamiento en cáncer renal metastásico: un Consenso Mexicano. *GAMO* 2007;6(Supl. 1):2-10.
- Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH. Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:247-262.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245-257.
- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
- Rodríguez VH, Serrano E, Maldonado E. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas Urol Esp* 2008;32:320-324.
- Lang K, Danchenko N, Gondek K, Schwartz B, Thompson D. The burden of illness associated with renal cell carcinoma in the United States. *Urol Oncol* 2007;25:368-375.
- Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, Overkamp F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:585-596.
- Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007;67:1257-1264.
- Dutcher J. Current status of interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(11 Suppl 13):4-10.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- $\alpha$  as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
- Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5584-5592.
- Escudier B, Cossaert J, Jethwa S. Targeted therapies in the management of renal cell carcinoma: role of bevacizumab. *Biologics* 2008;2:517-530.
- Frampton JE, Keating GM. Bevacizumab: in first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. *BioDrugs* 2008;22:113-120.
- Escudier B. Sunitinib for the management of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:305-317.
- Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2010;15:104-111.
- Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12:107-113.
- European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Avastin: European Public Assessment Report (Revision 15). [Consultado en 2010, julio 27] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
- European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Sutent: European Public Assessment Report (Revision 11). [Consultado en 2010, julio 27] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.

21. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferón alfa compared with interferón alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-5428.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferón alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferón alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol* 2009;27(22):3584-3590.
24. Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006017.
25. Porta C, Szczylik C. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:297-307.
26. Mickisch G, Gore M, Escudier B, et al. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferón- $\alpha$ 2a compared with sunitinib. *Br J Cancer* 2010;102:80-86.
27. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084-1096.
28. Cella D. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: the importance of patient-reported outcomes. *Cancer Treat Rev* 2009;35:733-737.
29. Portal de transparencia del Instituto Mexicano del Seguro Social. [Consultado en 2009, agosto 11-14] Disponible en: <http://transparencia.imss.gob.mx/trnsp/ncompro.aspx?c=1>
30. Sistema Electrónico de Contrataciones Gubernamentales. [Consultado en 2009, agosto 17-19] Disponible en <http://www.compranet.gob.mx/>
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos Unitarios de Atención Médica. Diario Oficial de la Federación. Viernes 6 de marzo de 2009.
32. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2009. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". [Consultado en 2009, agosto 21] Disponible en <http://www.hospitalgea.salud.gob.mx/descargas/Tab-cuotas-recup-2009.pdf>
33. Morgan-Villela G, Nambo-Lucio MJ, Reynoso-Noverón N. Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa. *GAMO* 2009;8:26-32.
34. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006; p. 86-92.
35. Schmidinger M, Zielinski CC. Novel agents for renal cell carcinoma require novel selection paradigms to optimise first-line therapy. *Cancer Treat Rev* 2009;35:289-296.
36. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9:34.
37. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer* 2009;101:238-243.
38. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferón- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470-1476.
39. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-337.
40. Houk H, Bello C, Michaelson M, et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):241s. Abstract 5027
41. La Vine DB, Coleman TA, Davis CH, et al. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:217-220.
42. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917-930.
43. Puente J, Calderero V, García-Muro X, et al. Coste del manejo de los acontecimientos adversos en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en España. Comparación de bevacizumab + interferón alfa-2a versus sunitinib. Póster presentado en el XII Congreso Nacional SEOM 2009; octubre 21-23; Barcelona, España. Póster P-97. [Consultado en 2010; febrero 27] Disponible en: [http://www.postersessiononline.com/312191188\\_es/congresos/12seom/aula/poster\\_29122.pdf](http://www.postersessiononline.com/312191188_es/congresos/12seom/aula/poster_29122.pdf)
44. Mickisch GH, Escudier B, Gore M, et al. Costs of managing side effects using first-line bevacizumab plus lower-dose interferón- $\alpha$ 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma in Germany, France, and UK. Póster presentado en el Simposio de Cánceres Genitourinarios 2009; febrero 26-28; Orlando, Fl. Abstract 312. [Consultado en 2010, enero 24] Disponible en <http://www.asco.org>
45. Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2007;27:381-396.

# Experiencia clínica con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con cáncer de próstata

## *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in patients with prostate cancer*

Pomponio J Lujan-Castilla,<sup>1</sup> Luis F Villaseñor-Navarro,<sup>2</sup> Yicel Bautista-Hernandez,<sup>3</sup> Gabriela Nuñez-Guardado,<sup>3</sup> Michelle A Villavicencio-Queijeiro,<sup>3</sup> Alfonso Rojas-Rivera,<sup>3</sup> Mario Enriquez-Barrera,<sup>3</sup> Hugo Manzanilla-García,<sup>4</sup> Claudia Marquez-Díaz.<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica de radioterapia conformal, la cual genera una distribución de dosis muy alta conformada en el volumen blanco y dosis reducidas en los órganos de riesgos (OAR).

El propósito de este artículo es presentar la experiencia con IMRT en el tratamiento del cáncer de próstata.

**Métodos:** Entre septiembre de 2006 a septiembre de 2009, un total de 160 pacientes con diagnóstico de cáncer de diversos sub-sitios fueron tratados mediante la técnica de IMRT en la unidad de radioterapia del servicio de oncología del Hospital General de México. Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un Acelerador lineal Varian 21Ex, siendo las variables estudiadas: sexo, edad, Karnofsky, etapa clínica, reporte histopatológico del primario, dosis al volumen grueso tumoral (GTV),

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** The intensity modulated radiotherapy (IMRT) is a new technique of conformal radiotherapy that gives very high doses in target volume and small doses in risk organs (OAR).

The objective of this article is to know the experience with IMRT in the treatment of prostate cancer.

**Material and Methods:** This study included 160 patients from September 2006 to September 2009 with different subsites of cancer; only 55 patients were prostate cancer. The treatment was with IMRT in the Radiotherapy Service to Hospital General of Mexico.

All patients were treated with IMRT (the machine was lineal accelerator Varian 21eX), the doses depends of site to treatment. The variables were: sex, age, Karnofsky, clinic stage, hystopatologic report of the primary tumor, doses to gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV), planning target volume (PTV), and doses at the different OAR, clinic evaluation and

1Jefe de la Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología.

2Jefe del Departamento de Física Médica, Servicio de Oncología.

3Médico Radio-Oncólogo de Base, Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología

4Jefe del Servicio de Urología.

5Técnico Dosimetrista del departamento de Física Médica, Servicio de Oncología. Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Pomponio José Luján Castilla. Dr. ATL N°6 Manzana 3, Unidad Belisario Domínguez, Tlalpan. 14310, México D. F. Teléfono: (55)5678 5918. Correo electrónico: pjlujanc@yahoo.com.mx.

dosis al volumen tumoral (CTV), dosis al volumen tumoral planeado (PTV), dosis a los distintos órganos de riesgo (OAR), respuesta clínica y toxicidad. Siendo este un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo, para el análisis de la morbilidad aguda y crónica fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de toxicidad de la RTOG.

**Resultados:** De los 160 pacientes, 55 (34.4%) corresponde a cáncer de próstata, y representó el segundo grupo de pacientes más tratados con IMRT. De los 55 (43.4%) casos, cuatro pacientes son riesgo bajo (RB), 13 riesgo intermedio bajo (RIB), ocho riesgo intermedio alto (RIA) y 30 con riesgo alto (RA). Se alcanzó control clínico (CC) y bioquímico (CBQ) en 53/55 pacientes (96.36%), con promedio de seguimiento de 26 meses y un rango de seis a 38 meses.

En todos nuestros pacientes se realizaron el análisis de los histogramas dosis volumen (DVH) en los distintos volúmenes de tratamiento GTV, CTV, PTV y en los OAR siguiendo y cumpliendo las recomendaciones de las distintas guías internacionales de acuerdo al sub-sitio tumoral tratado.

**Conclusiones:** La IMRT proporciona una excelente cobertura del volumen blanco de tratamiento, depositándose altas dosis en dicho blanco y al mismo tiempo separar, proteger o administrar dosis en los distintos órganos de riesgo muy por debajo de la dosis tolerancia de cada uno de ellos.

**Palabras clave:** Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), planeación de tratamiento, cáncer de próstata, toxicidad, México.

*toxicity were evaluated. This is an observational study, retrospective, longitudinal, descriptive for the analysis of morbidity acute and late in base to scale RTOG.*

**Results:** *Of 160 patients the 34.4% was prostate cancer and is the second mostly treated with IMRT. From 55 cases, 4 patients were of low risk (RB), 13 low intermediated risks (RIB), 8 high intermediated risk (RIA) and 30 were high risk (RA). The control clinical and biochemical got up was in 53/55 patients (96.36%). The average of follow up was 26 months (range 6 to 38).*

*In all the patients the analysis of dose volume histogram (DVH) were realized in different volumes of treatment (GTV, CTV, PTV) and risk organs about of the recommendations of international guides to site treated.*

**Conclusions:** *The IMRT give an excellent doses to target volume, with high doses in this site, and the same way the sparing and protecting to different OAR, and the doses tolerance to be very low each one.*

**Keywords:** *Intensity modulated radiotherapy (IMRT), planning treatment, prostate cancer, toxicity, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más comunes en el hombre y de las principales causas de muerte en los EUA con una estimación de 219 000 nuevos casos y con 27 000 muertes cada año. La incidencia se incrementa con la edad: más del 65% de los casos son diagnosticado en hombres con edad de 65 o más años.<sup>1</sup> En México, con base en el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de 2005, ocupa el primer lugar de incidencia en hombres mayores de 65 años con 4026 casos.<sup>2</sup>

La IMRT que es un avance de la Radioterapia Conformada (3DRTC), utiliza haces de intensidad no uniforme, para lo cual la optimización del cálculo que realizan los programas especiales es indispensable para lograr una distribución de dosis muy superior.<sup>3,4</sup>

En la IMRT, se busca lograr distribuciones de dosis homogéneas y/o heterogéneas con gradientes acelerados, empleando haces de radiación de intensidad no uniforme, en los que se modula o controla la intensidad del haz de radiación para lograr altas dosis en el tumor y al mismo tiempo minimizar la dosis en los tejidos sanos adyacentes.<sup>3,4</sup>

En nuestro país, la primera institución en utilizar procedimientos de IMRT, fue la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México (septiembre 11, 2006) con el primer caso tratado con esta técnica; el diagnóstico fue un cáncer de próstata ECII, con factores de riesgo intermedio.

En la unidad de radioterapia del Hospital General de México (HGM), a la fecha se han tratado 160 pacientes con distintos diagnósticos oncológicos, en este artículo se presenta la experiencia obtenida en el manejo de los pacientes con tumores en el área de cabeza y cuello y de la próstata, haciendo énfasis en los detalles y consideraciones técnicas del procedimiento y su correlación clínica.

## ▷ MÉTODOS

De septiembre de 2006 a septiembre de 2009, un total de 160 pacientes fueron tratados mediante la técnica de IMRT por diversas patologías oncológicas en nuestra Institución que se resumen en la **Tabla 1**.

Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un Acelerador Lineal Varian 21 EX, las dosis variaron de acuerdo a la entidad tratada y se especificarán en los párrafos subsecuentes. Los equipos para el procedimiento de la IMRT constan de:

- 1) Tomógrafo GE multicorte.
- 2) Sistemas de fijación de acuerdo al subsitio de tratamiento.
- 3) Sistema de planeación Eclipse, v.7.25, con sistema Somavisión, v.7.25.
- 4) Acelerador Lineal dual marca Varian 21 EX.

Para la planeación del tratamiento de la IMRT se realizaron fusiones de imágenes de IRM y/o PET-CT con imágenes tomográficas simples y/o contrastadas del caso o sitio a tratar.

Las variables estudiadas fueron:

- a) Sexo.
- b) Edad.
- c) Karnofsky.
- d) Etapa clínica.
- e) Informe histopatológico, de acuerdo al sitio del primario.
- f) Dosis al Volumen Grueso Tumoral (GTV).
- g) Dosis al Volumen Tumoral Clínico (CTV).
- h) Dosis al Volumen Tumoral Planeado (PTV).
- i) Dosis a los distintos órganos de riesgos (OAR).
- j) Tiempo total de tratamiento.
- k) Respuesta Clínica.
- l) Respuesta Radiológica post-Radioterapia.
- m) Toxicidad aguda.

Esta revisión consiste en un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo para determinar la asociación entre dos variables se realizó la

**Tabla 1.**  
Diagnóstico y número de casos.

Diagnóstico	Casos
Tumores de cabeza y cuello	60 (37.5%)
Cáncer de próstata	55 (34.4%)
Tumores del sistema nervioso central	32 (20.0%)
Cáncer cérvico uterino	8 (5.0%)
Tumores del tubo digestivo	2 (1.25%)
Sarcomas del retroperitoneo	2 (1.25%)
Cáncer de vejiga	1 (0.6%)
<b>Total</b>	<b>160 (100%)</b>

prueba de *Ji cuadrada* para independencia. Para el análisis de control local, falla local, locoregional, metástasis a distancia y muerte fueron estimados por el método de Kaplan-Meier. La planeación del tratamiento y administración de la IMRT cumple con los siguientes puntos:

1. Posicionamiento del paciente y su inmovilización.
2. Adquisición de imágenes mediante Tomografía Computada (TC), en fases simple, contrastada y FOV, en algunos casos complementada con imágenes de Resonancia Magnética (IMR) y/o PET-CT.
3. Definición anatómica de contorno, volúmenes blancos (GTV, CTV, PTV) y órganos de riesgo (OAR).
4. Prescripción de las dosis de tratamiento para los volúmenes blanco y de tolerancia para los órganos de riesgo.
5. Diseño de los campos de irradiación (orientación de los haces).
6. Cálculo y representación de la dosis.
7. Análisis y evaluación de los histogramas dosis-volumen en las estructuras específicas (GTV, CTV, PTV y OAR).
8. Evaluación del plan de tratamiento (control de la calidad pre tratamiento), aprobación y documentación de la misma.
9. Implementación del plan de tratamiento y su verificación.

En cuanto a la prescripción, la distribución de la dosis debe de cumplir con los puntos siguientes:

1. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 100% del GTV.
2. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 95% del PTV.

3. No más de 1% del PTV puede recibir una dosis como mínima de 93% de la dosis prescrita.
4. No más de 20% del PTV puede recibir una dosis mayor de 110% de la dosis prescrita.<sup>3-5</sup>

Respecto a la optimización del cálculo de la dosis, pruebas de aceptación, comisionamiento y de control de calidad existen artículos de varias instituciones que avalan cada uno de estos parámetros<sup>3-8</sup> y en nuestra institución también se lleva al cabo cada uno de estos distintos programas y pruebas de control de calidad, mismos que ya fueron detallados en una publicación previa.<sup>5</sup>

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento de IMRT y al término del mismo, al mes y posteriormente cada dos meses el primer año. Cada dos a tres meses el segundo año y cada cuatro meses a partir del tercer año. Durante el seguimiento se realizó exploración clínica, estudios de imágenes dependiendo del sitio (TC, IRM) y pruebas de laboratorio incluyendo marcadores tumorales (PSA). En caso de surgir alguna duda que no se aclarara con los estudios ya señalados, se solicitó el PEC-CT corporal. La morbilidad aguda y crónica fue evaluada de acuerdo a los criterios de toxicidad de la RTOG.<sup>9</sup>

## ▷ RESULTADOS

Se trató a un total de 160 pacientes con distintas neoplasias de diversos sitios del cuerpo en la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Todos los pacientes fueron evaluados, analizados y aceptados por el Comité Interno de IMRT de la Unidad de Radioterapia

Del los 160 pacientes, 55 (34.4%) corresponden a diagnóstico de cáncer de próstata, siendo la mediana de edad 66 años, la moda de 65 y el rango de 51 a 86 años. Se empleó la estadificación clínica de la AJCC, 6ª Edición, 2000,<sup>10</sup> correspondiendo el T2a en ocho pacientes (14.5%), T2b en 22(40%), T2c en 23(41.8%) y T3a en dos (3.6%).

Doce pacientes presentaron antígeno prostático específico (APE) inicial menor de 10 ng/mL, 15 con valores entre 10 y 20 ng/mL y 28 con valores mayores a 20 ng/mL, con un rango de cuatro a 250 ng/mL. Todos los pacientes tuvieron confirmación histopatológica a través de biopsias transrectales o por resección transuretral (RTU).

Las sumas de los puntajes de Gleason fueron los siguientes: Gleason menor de seis en 24 pacientes; Gleason de siete en 19 y con Gleason de ocho a 10 en 12 pacientes.

En la estadificación por grupos de riesgo empleamos la de D'Amico<sup>11</sup> con modificación al integrar las fórmulas de Roach en el análisis de la probabilidad de Invasión

Ganglionar Pélvica (IGP), Invasión de Vesículas Seminales (IVS) y Extensión Extracapsular (EEC) (**Tabla 2**), dando cuatro grupos de riesgos (GR): Riesgo Bajo (RB), Riesgo Intermedio Bajo (RIB), Riesgo Intermedio Alto (RIA) y Riesgo Alto (RA) (**Tabla 3**). Nuestros pacientes quedaron agrupados de la siguiente manera: RB en cuatro pacientes, RIB en 13, RIA en ocho y RA en 30 pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados con la técnica de IMRT dinámica en posición decúbito dorsal o decúbito ventral (prono), con inmovilizadores para la pelvis. Se delinearon los contornos de la próstata, vesículas seminales y órganos de riesgos (recto, vejiga y cuellos de fémur), para obtener los distintos volúmenes clínicos se siguieron los parámetros definidos en el ICRU 50, ICRU 62, RTOG 0521, RTOG 0126 y RTOG 9406;<sup>12-16</sup> delineándose los distintos volúmenes para el GTV (próstata), CTV (próstata más vesículas seminales), dándose los márgenes de 5 mm para obtener los distintos CTV1, CTV2 y contorneando el CTV3 con su respectivo margen (ganglios pélvicos). Se expanden los contornos CTV1, CTV2 uniformemente 10 mm en todos los sentidos excepto en el sentido posterior hacia el recto que sólo se dieron 5 mm, obteniendo así los volúmenes de planeación PTV1, PTV2.

En la **Tabla 4**, se correlacionan los distintos grupos de riesgo (RB, RIB, RIA, RA) y sus volúmenes respectivos de GTV, CTV y PTV. La irradiación fue administrada por cuatro campos ortogonales antero posteriores y laterales conformados a la pelvis en la primera fase en los grupos de RIA y RA con energía de RX de 18 MV, seguido después de una segunda y tercera fase a CTV1, CTV2, PTV1 y PTV2 respectivamente con energía de 6 MV mediante una técnica de siete campos con IMRT. La dosis total administrada y dependiendo de los distintos grupos de riesgo se prescribieron al PTV1 y PTV2, recibiendo los pacientes con RB dosis de 75.60 Gy/42 fracciones a la próstata como órgano confinado, los pacientes con RIB dosis de 79.20 Gy/44 fracciones también a como órgano confinado y a los paciente con RIA y RA una dosis total de 79.20 Gy/44 fracciones con tres fases de tratamiento, como se puede observar en la **Tabla 5**.

Durante el tratamiento se verificó la alineación de los campos de irradiación mediante las imágenes portales (DRR) de los haces de tratamiento, tres veces a la semana, los días lunes, miércoles y viernes. El bloqueo androgénico total (BAT) o bloqueo hormonal total (BHT) se inicio dos meses antes de iniciar tratamiento de radioterapia, durante ella y la duración de la misma fue en RIB seis meses, RIA de 12 a 18 meses y RA de 24

**Tabla 2.**

Factores pronósticos.

## FACTORES PRONÓSTICOS

### FÓRMULAS DE ROACH

**1) Extensión extracapsular (EEC):**

$$3/2 \text{ APE} + [(\text{Gleason}-3) \times 10]$$

**2) Vesículas seminales (IVS):**

$$\text{APE} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$$

**3) Afección ganglionar (AGP):**

$$2/3 \text{ APE} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$$

meses, no administrándose a los pacientes con RB.<sup>17,18</sup> Las combinaciones que se realizaron fueron de bicalutamida o flutamida asociada a goserelina o busarelina o leuprorelina.<sup>17,18</sup>

La dosis a los distintos órganos blancos como serían el PTV2, CTV1, CTV2, CTV3, en el promedio de su dosis máxima y mínima se describe en la **Tabla 6**. Respecto a la tolerancia para los distintos órganos críticos en la pelvis se siguieron las recomendaciones del protocolo RTOG 0126<sup>15</sup> y de la guía de IMRT para próstata de nuestra unidad, no sobrepasándose las dosis recomendadas para cada uno de los órganos críticos (**Tabla 7**).

La dosis administrada al CTV1 (próstata más vesículas seminales), fue con una mínima promedio de 59.93 Gy y una máxima de 84.81 Gy, en el CTV2 (Próstata) la mínima promedio fue de 79.81 Gy y la máxima promedio de 84.35 Gy, en el CTV3 (ganglios pélvicos) las dosis fueron de 43.56 Gy para la mínima y 49.96 Gy en la máxima, y en el PTV2 (próstata con márgenes) la dosis fueron de 75.21 Gy y 86.30 Gy para la mínima y máxima promedio respectivamente.

Respecto a la dosis de tolerancia para los órganos críticos en la pelvis (recto, vejiga, cabeza femoral y bulbo del pene) se siguieron las recomendaciones de la RTOG 0126, no sobrepasándose las dosis en relación al porcentaje del volumen del órgano involucrado.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) fueron evaluadas de acuerdo a las recomendaciones de la guía de RTOG 9406 (16), observándose toxicidad GI grado 0 en 38/55 (69.15), grado

**Tabla 3.**

Grupos de riesgo, HGM.

Grupo	Tumor (T)	PSA (ng/mL)	Gleason	Fórmula de ROACH
Riesgo bajo (RB)	T1-T2a	< 10	< 6	IGP = N/E IVS = N/E EEC = N/E
Riesgo intermedio bajo (RIB)	T2b-T2c	10 – 20	7	IGP = <15% IVS = <15% EEC = <15%
Riesgo intermedio alto (RIA)	T2b-T2c	10- 20	7	IGP = >15% IVS = >15% EEC = >15%
Riesgo alto (RA)	T2c-T3	> 20	8 – 10	IGP = >15% IVS = >15% EEC = >15%

I en 12/55 (21.8%), grado II en 5/55 (9.1%), no presentándose toxicidad grado III o grado IV. Respecto a la GU, 33/55(60%) fueron grado 0, 14/55(25.5%) grado I, 7/55(12-7%) grado II y un solo caso (1.8%) fue grado III.

Existe control clínico (CC), control bioquímico (CBQ) y de imágenes por GGO, TAC Abdomino-pélvico en 53 de 55 pacientes (96.36%). Siendo este CC, CBQ en 4/4 de los RB, 13/13 de RIB, 8/8 de RIA y en 28/30 en los de RA.

En dos pacientes de RA se documentó recaída bioquímica siendo positivo en los estudios de extensión de GGO y PET-CT corporal los estudios en que se corroboraron la actividad, uno en el cuerpo del esternón y el segundo en la columna torácica. El seguimiento de este grupo de tiene un promedio de 20 meses con un rango de seis a 30 meses.

### ▷ DISCUSIÓN

Nuestro estudio confirma las observaciones de otras instituciones respecto a las patologías que pueden ser abordadas por medio de la IMRT.<sup>7,19,20</sup> Los tumores del área de cabeza y cuello, son el grupo más frecuentemente tratados con ésta modalidad y que en nuestra serie correspondieron a 60 pacientes (37.5%), seguido por el cáncer de próstata con 55 casos (34.4%), en tercer lugar por las lesiones del SNC, 32 pacientes (20.0%) y en menor proporción por otras patologías.

Con relación a otros grupos de estudios en Estados Unidos y Europa, la frecuencia en orden decreciente

**Tabla 4.**  
Guía de volúmenes: RTC 3D – IMRT.

Grupo de riesgo	GTV	CTV	PTV 1 o 2
Riesgo bajo (RB)	Próstata (P)	P + VS Proximal	CTV1 + 10 mm CTV2 + 5 mm
Riesgo intermedio bajo (RIB)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm*
Riesgo intermedio alto (RIA)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2 GLP + 5 = CTV3	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm*
Riesgo alto (RA)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2 GLP + 5 = CTV3	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm* *5 mm

**Tabla 5.**  
Dosis PTV = IMRT.

Grupo	PTV	DOSIS
RB	PTV1 = P + VSp + 10 mm PTV2 = P + VSp + 5 mm	PTV1 = 4500 cGy/ 25 Fx PTV2 = 3060 cGy/17 Fx <b>TOTAL = 7560 cGy/42 Fx</b>
RIB	PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm*	PTV1 = 5760 cGy/32 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>
RIA	PELVIS = GLP + 5 mm PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm*	GLP = 4500 cGy/25 Fx PTV1 = 1260 cGy/ 7 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>
RA	PELVIS = GLP + 5 mm PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm* * 5 mm	GLP = 4500 cGy/25 Fx PTV1 = 1260 cGy/ 7 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>

es de los tumores del área de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, tumores ginecológicos y tumores del sistema nervioso central.<sup>7,19,20</sup>

Durante los pasados 10 a 15 años, la comprensión e integración de factores pronósticos individuales tales como el Antígeno Prostático Específico (PSA o APE) pretratamiento, la biopsia de la próstata y su correlación con el score o escala de Gleason y la estadificación de la *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*, en esquemas o sistemas de Grupos de Riesgos (GR), han permitido agruparlos en tres grupos (bajo, intermedio y alto), existiendo varias clasificaciones (D'Amico, Mt. Sinaí, Memorial Sloan - Kettering).<sup>21-23</sup> Con estos sistemas de agrupamiento ha permitido realizar recomendaciones para el tratamiento dependiendo del grupo de riesgo. Otros factores pronósticos que han ido tomando relevancia es la probabilidad de afectación ganglionar pélvica (IGP), invasión de vesículas seminales (IVS) y la extensión extracapsular (EEC), que a través de las formulas de Roach nos da un valor predictivo de riesgo de afectación a estas estructuras siendo mayor o menor de 15%.<sup>24-26</sup>

En nuestra serie integramos estas probabilidades de afectación (IGP, IVS, EEC) a los grupos de riesgo (GR) ya establecidos y definimos cuatro grupos: Riesgo Bajo (RB), Riesgo Intermedio Bajo (RIB), Riesgo Intermedio Alto (RIA) y Riesgo Alto (RA). De un total de 55 pacientes, 4/55 (7.3%) son RB, 13/55 (23.7%) son RIB, 8/55 (14.5%) son RIA y 30/55 (54.5%) son RA.

La radioterapia externa (RTE) representa una opción de tratamiento curativo para los pacientes con

diagnóstico de cáncer de próstata. (27,28, 29). En los informes número 50 y 62 de la *International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU)*, han realizado unas series de recomendaciones para definir el volumen blanco tumoral (GTV, CTV, PTV) y los volúmenes de los distintos órganos de riesgo (OAR) para ser abarcados con la RTE.<sup>12,13</sup> Estas definiciones son aceptadas como el estándar mínimo en la comunidad de radioterapeutas para las definiciones de los distintos volúmenes de tratamiento en los pacientes con cáncer.

Más recientemente el Grupo Genitourinario de la EORTC<sup>27</sup> ha establecido una guía para los distintos volúmenes de tratamiento con RTE en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Los volúmenes objetivos (GTV, CTV, PTV) se definen en la TC de planificación de tratamiento y que han sido también analizados en sus distintos crecimientos por otros autores.<sup>30-32</sup> El GTV para el adenocarcinoma de próstata es definido en si como la propia próstata, sólo en caso de corroborarse un T3b el GTV sería la próstata más las vesículas seminales enteras (VS). El CTV es determinado de acuerdo al GR (RB, RIB, RIA, RA) de cada paciente, pero en línea general debe de incluir como mínimo la próstata (GTV) y la parte proximal de las vesículas seminales, entendiéndose como parte proximal de estas el primer centímetro, tanto en el plano radial como superior.

Varias instituciones, entre ellas *Fox Chase Cancer Center*,<sup>33,34</sup> *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*,<sup>22,35</sup> *M.D. Anderson Cancer Center*,<sup>36</sup> han definido el CTV con base a los distintos GR, si es RB será la próstata incluyendo o

**Tabla 6.**

Dosis volumen blanco.

Volumen	Dosis máxima promedio (Gy)	Dosis mínima promedio (Gy)
PTV 2	86.30	<b>75.21</b>
CTV 1	84.41	<b>59.93</b>
CTV 2	84.35	<b>79.81</b>
CTV 3	49.96	<b>43.56</b>

no la parte proximal de las vesículas proximales, en caso de RI debe de ser incluida la próstata más las vesículas seminales y en caso de RA el CTV debe de incluir la próstata más VS y el tejido periprostático. Un margen de 5 mm alrededor de estas estructuras es realizado para así obtener los respectivos CTV 1 o CTV2 (próstata).<sup>22,33-36</sup> Los contornos del CTV1 o CTV2 se expanden con un margen que varía entre cinco a 10 mm en todos los sentidos excepto en el posterior (recto) que es sólo de 5 mm.

La dosis total administrada y dependiendo de los distintos grupos de riesgos (GR) se prescribieron al PTV1 y PTV2, recibiendo el RB una dosis de 7560 cGy/42 fracciones a la próstata como órgano confinado, el RIB dosis de 7920 cGy/44 fracciones igualmente a la próstata, y a los pacientes con RIA y RA una dosis de 7920 cGy/44 fracciones como dosis total a la próstata. La prescripción de la dosis en nuestros planes de tratamiento en IMRT se estableció que 95% del PTV debe de recibir 100% de la dosis administrada. Respecto a este punto, Yaparpalvi R y colaboradores en 2008 realizaron un análisis sobre la metodología de la prescripción de la dosis de acuerdo a varias instituciones basados en diferentes protocolos y hay diferencias entre las guías de la RTOG, el punto de referencias del ICRU y de la dosis promedio en el PTV.<sup>37</sup>

De los datos recolectados de pacientes tratados con RTE con técnicas convencionales y con dosis hasta 70 Gy, documentan que la sobrevida libre de recaída bioquímica (SVLRBC) de siete a 10 años es de 65% en tumores T1 y T2<sup>38</sup> y de 25% en T3.<sup>39</sup> Con porcentajes de recurrencias locales entre 23% a 65% en pacientes con tumores T1-T3.<sup>40,41</sup> Múltiples estudios, aleatorizados y no, han mostrado mejoría en el control local con el empleo de alta dosis administrada a la próstata.<sup>22, 33,42, 43</sup>

Se ha establecido que dosis mayores de 74 Gy resultan en un mejor control bioquímico y control local que las dosis convencionales menores de 70 Gy. Más recientemente, otros reportes sugieren que dosis mayores

**Tabla 7.**

Dosis de Tolerancia Para Órganos Críticos en Pelvis RTOG 0126.

Órgano	< 15%	< 25%	< 35%	< 50%
Recto	75 Gy	70 Gy	65 Gy	60 Gy
Vejiga	80 Gy	75 Gy	70 Gy	65 Gy
Bulbo de pene	-----	-----	-----	52.5 Gy
Cabeza femoral	50 Gy	-----	36 Gy	-----

de 80 Gy pueden ser necesarias para el control tumoral óptimo.<sup>44-46</sup>

En el 2000 Zelefsky y colaboradores,<sup>47</sup> publicaron un estudio en que compara a 61 pacientes que recibieron una dosis de 81 Gy con RT-3D con 171 pacientes que reciben la misma dosis pero con IMRT. Los planes de la IMRT resultó tener una mejor cobertura en el CTV de la prescripción de la dosis al compararse con los de RT-3D ( $p < 0.01$ ). Además la IMRT reduce el volumen de la pared rectal y vesical que recibe dosis de 75 Gy ( $p < 0.01$ ). Clínicamente lo anterior se traduce en una reducción de la toxicidad aguda GU y GI al administrar la IMRT ( $p = 0.05$ ). Lo más importante es que el porcentaje de toxicidad tardía de sangrado rectal grado 2 o 3 fue reducido de 10% con la RT-3D a 2% con la IMRT.

En 2002, Zelefsky y colaboradores,<sup>46,48</sup> realizaron otra publicación con la administración de 81 Gy con IMRT y a los tres años de seguimiento la presencia de complicaciones tardía GI y GU grado dos o mayor eran de 4% y 15% respectivamente además que ofrecía el mismo control bioquímico que las series de no IMRT. Esta serie fue recientemente actualizada<sup>49</sup> con una media de seguimiento de siete años y reportan toxicidad GI y GU grado dos o mayor de 2% y 15% respectivamente, observándose también un excelente control bioquímico.

De Meerler y colaboradores,<sup>50</sup> informaron también su toxicidad y el control bioquímico de 113 pacientes tratados con IMRT con dosis de 74 a 76 Gy. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la morbilidad asociada al tratamiento es baja con porcentajes de 17% y de 19% para complicaciones tardías grado dos o mayor a nivel GI y GU respectivamente. El control bioquímico para los pacientes de RB, RI, RA fue de 100%, 94% y 74%, respectivamente.

Una reciente publicación de la Clínica Mayo<sup>51</sup> que comparan el control bioquímico y de toxicidad en 272 pacientes tratados con RT-3D (68.4 Gy) y de 145

pacientes con IMRT (75.6 Gy). El escalonamiento de la dosis representa un incremento de 14% en la mejoría del control bioquímico ( $p < 0.0001$ ). El esquema con IMRT fue bien tolerado y no hay diferencia significativa entre los dos grupos a pesar del incremento de 7 Gy en la dosis en el brazo de IMRT.

En un estudio de la Universidad de Chicago<sup>52</sup> comparó los resultados de toxicidad entre 106 pacientes con IMRT a dosis de 76 Gy y 355 pacientes tratados con RT-3D a 70 Gy. La IMRT genera una mejor conformación de la dosis y reduce el V30-V70 tanto de la vejiga como del recto y que clínicamente resulta en una disminución de las toxicidades. La incidencia de la toxicidad rectal tardía grado uno fue reducida del 25% a 8% y la de grado dos o mayor, de 11% a 6% ( $p < 0.001$ ).

Kupelian y colaboradores,<sup>53</sup> recientemente también informaron sus resultados de IMRT con esquema hipofraccionado (70 Gy con 2.5 Gy por fracción), entrando en este estudio 770 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la toxicidad tardía grado dos o mayor GI fue menor del 5% y la toxicidad GU grado dos o mayor fue menor de 6%. El control bioquímico a cinco años de acuerdo a los GR fue de 95%, 85% y 68% para el RB, RI y RA, respectivamente.

La toxicidad aguda también ha sido analizada en las series de IMRT. En el MSKCC encuentran toxicidad GU grado dos y tres en 22% y 1%, respectivamente, en 81 pacientes tratados con IMRT, siendo la toxicidad GI aguda grado dos de 4%, no evidenciándose de grado tres. Estos resultados de toxicidad aguda son también semejantes a los reportados por otros autores.<sup>54,55</sup>

Recientemente, el MSKCC ha publicado sus resultados del protocolo de escalamiento de dosis con IMRT hasta 86.4 Gy.<sup>56</sup> Se analizaron 478 pacientes encontrándose toxicidad aguda GU grado tres en menos de 1% y no toxicidad aguda GI grado tres o cuatro. Respecto a la toxicidad tardía GU grado tres fue de 3% y ninguno con grado cuatro. La toxicidad tardía GI grado dos fue de 3%, grado tres menor de 1% y ninguno grado cuatro. El control bioquímico a cinco años, y dependiendo del RB, RI, RA, fue de 98%, 79% y 72%, respectivamente.

En nuestra serie, las dosis promedio administrada en el CTV1 (próstata más vesículas seminales) fue con una mínima de 59.93 Gy y una máxima de 84.81 Gy, en el CTV2 (próstata) la mínima fue de 79.81 Gy y la máxima de 84.35 Gy, en el CTV3 (ganglios pélvicos) la dosis fueron de 43.56 Gy en la mínima y de 49.96 Gy en la máxima y en el PTV2 (próstata más margen) las dosis fueron de 75.21 Gy y 86.30 Gy para la mínima y máxima respectivamente, siendo estas dosis muy cercanas a lo administrado por otros centros internacionales.

Respecto a la toxicidad GI y GU fueron evaluadas de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la RTOG 9406, correspondiendo la toxicidad GI grado 0 o no toxicidad en 69.1%, grado I en 21.8%, grado II en 9.1%, no presentándose toxicidad grado III o IV. La toxicidad GU fue G III en 1.8%, grado II en 12.7%, grado I en 25.5% y no toxicidad o grado 0 en 60%. Estos resultados de nuestra serie son muy cercanos a los que se reportan en otras instituciones con la administración de IMRT.

El control bioquímico de nuestro grupo con un promedio de 26 meses de seguimiento y rango de seis a 38 meses es de 96.36% del todo el grupo, siendo de 100% en los RB, RIB, RIA y de 93.3% en el RA.

## ▷ CONCLUSIONES

La radioterapia externa a altas dosis sin complicaciones sólo es posible con técnica conformal tridimensional o con técnica de intensidad modulada. Las ventajas de la IMRT: el volumen tratamiento a altas dosis se adapta exactamente al volumen de planeación en Las tres dimensiones, existe por lo tanto una mejor protección de los tejidos sanos vecinos, pudiéndose aumentar las dosis administradas al tumor prostático sin incrementar las complicaciones, lo que permite aumentar el porcentaje de curaciones. Al compararse los distintos planes de IMRT con la radioterapia convencional a la pelvis, han demostrado que el volumen del intestino delgado, recto, vejiga que recibe dosis altas pueden ser reducidos entre 20% a 50%.

Con la IMRT y escalada de dosis el control bioquímico aumenta en todos los grupos de riesgo, pero especialmente en los de riesgo alto. La adecuada inmovilización del paciente, la identificación exacta de la etapa clínica de la enfermedad, el conocimiento para la selección y delineación de la potencial enfermedad subclínica que requiere radiación adyuvante para definir los distintos volúmenes de tratamientos GTV, CTV, PTV son fundamentales. También es sumamente importante la definición y delineación de los distintos órganos de riesgos (OAR), los cuales son cruciales para evaluar los distintos histogramas dosis volumen y su potencial impacto en la toxicidad aguda y tardía.

Los datos de nuestra serie de pacientes tratados con IMRT nos permite tener un conocimiento de este procedimiento como seguro, reproducible y tener las distintas herramientas para un excelente control de calidad, para poder así lograr los resultados tanto en el control local, bioquímico así como en la toxicidades como son informadas en la literatura médica.

## REFERENCIAS

- Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: A population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:15-23.
- RHNM: Reporte Histopatológico Nacional México, 2005.
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003; 30:2089-2115.
- Mackie TR. Radiation therapy treatment optimization. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:1-118.
- Luján PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): Fundamentos físicos y clínicos. *Gaceta Mex de Oncología* 2008;7:118-132.
- Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicist in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1616-1634.
- Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Intensity - Modulated radiotherapy. *Cancer Journal* 2002;8:164-176.
- Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-1346.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). Chicago, Illinois. *Cancer Staging Manual*. New York. 6<sup>th</sup> Edition. Springer- Verlag, 2002.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50, Bethesda, MD: ICRU, 1993.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 62 (Supplement to ICRU report 50) Bethesda, MD: ICRU; 1999.
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG 0521: A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3D CRT/IMRT vs. 3D CRT/IMRT followed by chemotherapy with docetaxel and prednisone for localized high risk prostate cancer. (<http://www.rtog.org>)
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG P-0126 (<http://www.rtog.org>).
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG 9406 (<http://www.rtog.org>).
- Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting log-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617-627.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 937-946.
- Chao KSC, Apisamthanarax S, Ozyigit G. Editors. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp.1-362.
- Guerrero MT, Nutting CM. Clinical use of intensity modulated radiotherapy: part II. Review article. *Br J Radiol* 2004;77:177-182.
- Lee I, Sandler H. Hormone therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:7-14.
- Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
- D'Amico AV, Desjardin A, Chung A, et al. Assessment of outcome prediction models for localized prostate cancer in patients managed with external beam radiation therapy. *Semin Urol Oncol* 1998;16:153-159.
- Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer specific antigen (PSA) and Gleason score. *J Urol* 1993;150:1923.
- Roach M, Pickett B, Phillips TL, et al. The role of the urethrogram during simulation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:299.
- Roach M. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:1923.
- Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:259-269.
- Nilsson S, Noriën BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43:316-381.
- Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence based review of three dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 3-19.
- Rudat V, Schraube P, Oetzel D, et al. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1027-1034.
- Tinger A, Michalski JM, Cheng A, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:213-221.
- Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234.
- Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, et al. Dose selection for prostate cancer patients based on dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832.
- Ray ME, Kuban DA. Cancer of the genitourinary tract. Part A: Prostate cancer. En: Khan FM, ed. *Treatment planning radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2<sup>nd</sup> ed, 2007.
- Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Prostate cancer: three dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy. En: Rosenberg DH, ed, PPO updates: principles practice of oncology, vol 14. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
- Polack A, Zagars GF, Von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:513-517.
- Yarpalvali R, Hong L, Mah D, et al. ICRU reference dose in an era of intensity modulated radiation therapy clinical trials: Correlation with planning target volume mean dose and suitability for intensity modulated radiation therapy dose prescription. *Radiother Oncol* 2008; doi:10.1016/j.radon.2008.07.025
- Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;28:1598-1604.
- Zagars GK, Pollack A, Smith LG, et al. Conventional external beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3,Nx/NO,MO) adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:809-819.
- Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, et al. Radiotherapy for localized prostate carcinoma: the correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;79:328-336.
- Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
- Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, et al. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000;55:85-90.
- Leibel SA, Ling C, Kutcher GJ, et al. The biological basis for conformal three dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:805-811.
- Verhey LJ: Comparison of three dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:78-98.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166: 876-881.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-249.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
- Zelefsky MJ, Chang h, Hunt M, et al. Long term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-1419.

50. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, et al. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007;82:160-166.
51. Vora SA, Wong WW, Schild SE, et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low dose three dimensional conformal radiation therapy or high dose intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1053-1058.
52. Jani AB, Su A, Correa D, et al. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;10:82-86.
53. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer. Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-1430.
54. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem, et al. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-648.
55. The BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: Acute toxicity and dose volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:705-712.
56. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Intensity modulated radiation therapy to a dose of 86.4 Gy for localized prostate cancer: Toxicity data and preliminary biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Supp 1):S33.

# Bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico; foro de opinión mexicano

## *Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Mexican opinion forum*

Juan W. Zinser-Sierra

### ▷ RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de colon y recto (CCR) es una preocupación en términos de salud pública internacional; es una de las neoplasias malignas que ha generado gran interés en la comunidad oncológica, porque su estudio ha avanzado los últimos años. En el ámbito del tratamiento del CCR, la cirugía es un arma terapéutica de gran valor, sin dejar atrás el tratamiento farmacológico. El estadio clínico y patológico del paciente con CCR siempre ha sido un factor pronóstico muy importante; sin dejar de mencionar los biomarcadores involucrados en la enfermedad.

**Métodos:** Se convocó a un grupo de oncólogos mexicanos y cirujanos oncológicos en un ambiente propicio para la discusión y análisis del cáncer colorrectal. Las conclusiones de esta reunión se documentaron con bibliografía médica.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, fluorouracilo, proteína b-raf, bevacizumab, México.

### ▷ ABSTRACT

**Background:** Colorectal neoplasm is still a concern in terms of public international health; it is one of malignancies that has become of oncologists' interest because its research has grown lately. Among colorectal neoplasm's treatment, surgery is a therapeutic tool of great value without letting beside pharmacological therapy. Clinical and pathological status of the patient with colorectal neoplasm has been an important prognostic factor; not forgetting to mention biomarkers involved in the disease.

**Methods:** A group of Mexican oncologists and surgeons were invited in a serious and comfortable environment in order to discuss and analyze the topic colorectal cancer. The conclusions of this meeting were supported by scientific literature.

**Keywords:** Colorectal neoplasm, fluorouracil, Protein B-raf, bevacizumab, Mexico.

Oncólogo Médico adscrito al servicio de Oncología Médica del IN-CAN.

*Correspondencia:* Dr. Juan W. Zinser-Sierra. Avenida San Fernando N° 22, colonia Sección XVI Delegación Tlalpan C.P. 14080. Teléfono: (55) 5652 3011 extensión 3302. Teléfono celular 55 5400 4945. Correo electrónico: juanwzinsers@infosel.net.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

En cuanto a las neoplasias malignas, el cáncer de colon y recto (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia a nivel mundial, por debajo del cáncer de pulmón y mama. Los tumores del tubo digestivo representaron 32% de las defunciones informadas en México en 2001 y se estima que en 2009 se diagnosticarán más de 3700 casos, de los cuales aproximadamente la mitad fallecerán.<sup>1,3</sup> El CCR es una de las neoplasias malignas que mayor interés han despertado en los últimos años en la comunidad oncológica, tanto por su importancia epidemiológica como por los múltiples avances terapéuticos que se han desarrollado en los últimos años.

Para el CCR, la cirugía ha sido y sigue siendo la mejor arma terapéutica; sin embargo, de cada 100 pacientes que se diagnostican, 55 tienen enfermedad avanzada y han desarrollado o desarrollarán metástasis, lo que los hace candidatos a recibir tratamiento sistémico. De los otros 45 que no recaerán después de cirugía, un alto porcentaje también son candidatos a tratamiento sistémico adyuvante. La mediana de supervivencia en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico (CCRm) manejados únicamente con tratamiento de apoyo era de seis meses.<sup>4</sup> Durante muchos años, el tratamiento sistémico se limitó básicamente a una droga, el 5-fluorouracilo (5-FU), con un índice de respuesta de entre 10% a 25% y un incremento en la supervivencia a 10 meses.<sup>5</sup> En el tratamiento de la enfermedad metastásica, la utilidad de otros agentes antineoplásicos era cuestionable, por lo que la investigación se dirigió durante mucho tiempo fundamentalmente a lograr una mayor eficacia del 5-FU, modulando su actividad con diferentes drogas, dentro de las cuales se destaca el leucovorin, única que por su actividad clínica se mantiene hasta la actualidad en el tratamiento del CCR. Algunos de los moduladores utilizados y que permanecen exclusivamente como antecedente histórico son: metotrexate, interferon, levamizol, PALA, dipiridamol, alopurinol, entre otros.

A su vez, los pobres resultados del tratamiento de la enfermedad metastásica contribuyeron a la ausencia de un tratamiento adyuvante efectivo. Fue hasta 1990 en que por primera vez se aprobó el 5-FU en el tratamiento postoperatorio de pacientes con ganglios positivos.<sup>6</sup> Dicha droga junto con el leucovorin se mantuvo como tratamiento estándar durante más de 10 años antes de incluir nuevas drogas a los esquemas terapéuticos.

En la actualidad existen múltiples opciones para el tratamiento sistémico; que incluyen agentes antineoplásicos como las fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino, y los anticuerpos monoclonales: bevacizumab, cetuximab y panitumumab.

El estadio clínico y patológico del paciente con CCR siempre ha sido un factor pronóstico muy importante. Otros elementos como el antígeno carcinoembrionario (ACE), tienen valor pronóstico; sin embargo, no existe consenso en la literatura. En los últimos años se ha incorporado el estatus del K-RAS como un factor predictivo, a pesar de que probablemente no tiene valor pronóstico. La presencia o ausencia de mutaciones del K-RAS permite individualizar mejor el tratamiento de estos pacientes.

Los avances en el manejo del CCR se han traducido en un significativo incremento en el beneficio clínico de los pacientes. Esto a su vez ha planteado nuevos retos en el tratamiento integral de estos enfermos. Algunos de estos desafíos los representan las siguientes preguntas. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas derivadas del desarrollo de las nuevas drogas, en general y en situaciones clínicas específicas? y ¿cuál debe ser la duración del tratamiento en aquellos pacientes que han logrado un beneficio sostenido? Las respuestas a estas preguntas tienen múltiples e importantes implicaciones tanto clínicas como económicas.

Considerando lo anterior, del 10 al 12 de septiembre de 2009 los laboratorios Roche convocaron a un grupo de médicos mexicanos con experiencia en el tema a un foro de opinión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer CCRm. Asistieron a la reunión especialistas en patología, cirugía oncológica, oncología médica y radioterapia, con la intención de discutir y analizar los aspectos más relevantes del tema. El principal objetivo del foro fue compartir información y conocer la opinión de los participantes a través de la siguiente dinámica: conferencias para toda la audiencia, trabajo en equipos y posteriormente la presentación y discusión de los resultados de los diferentes grupos. Se elaboraron conclusiones que intentan reflejar las prácticas internacionales actuales y los criterios prevalentes en México, reconociendo los alcances y limitaciones de cada institución y de algunas zonas del país. En el foro se privilegió el tiempo destinado al trabajo en equipos, que se desarrolló en pequeños grupos en distintas salas, las cuales estaban acondicionadas con la infraestructura electrónica necesaria para permitir la consulta bibliográfica en línea. El foro se concentró principalmente en los siguientes puntos:

1. Análisis de los diferentes factores pronósticos y predictivos.
2. Evaluación de los diferentes esquemas terapéuticos disponibles y sus indicaciones.
3. Análisis de algunas situaciones clínicas específicas tales como las metástasis hepáticas y la enfermedad localmente avanzada o metastásica como presentación inicial.
4. Duración del tratamiento sistémico.

Estos puntos representaron la directriz que guió la discusión de los diferentes grupos de trabajo. La intención del siguiente documento no es presentar una revisión detallada del tema si no un resumen de los aspectos más relevantes en la práctica clínica.

## ▷ DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

**Factores pronósticos y predictivos:** Un factor pronóstico es aquel que influye en evolución de un paciente independientemente del tratamiento. Un factor predictivo es aquel que influye en la evolución del paciente de acuerdo a determinado tratamiento. Los factores pronósticos pueden o no ser predictivos. De la misma forma que los factores predictivos también pueden o no ser pronósticos. Un ejemplo de factores pronósticos que también son predictivos, son los receptores hormonales y el HER2 en cáncer de mama. Un ejemplo de factor predictivo que no parece tener valor pronóstico es el K-RAS en cáncer de colon.

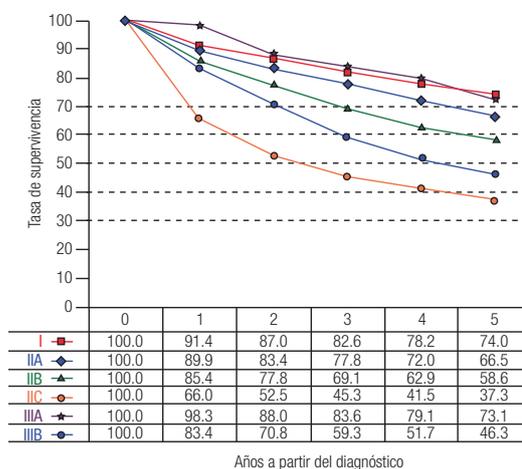
**TNM:** El factor pronóstico más importante en CCR es el estadio (**Figuras 1 y 2**), que establece claras diferencias en la supervivencia. En relación a los ganglios, es importante conocer no solamente la presencia de metástasis, también el número total de ganglios resecados. Se recomienda que estos sean cuando menos 12. El número total de ganglios extirpados es particularmente importante en pacientes sin metástasis ganglionares ya que el pronóstico mejora de acuerdo al número total de ganglios resecados.<sup>7-10</sup>

**Antígeno carcinoembrionario:** En relación con el ACE y el pronóstico, si bien existen algunas controversias, siempre hay que determinarlo y su valor pronóstico es el siguiente: En pacientes con niveles preoperatorios altos, la persistencia de ACE elevado después de una resección completa significa actividad tumoral residual. Por otro lado, la supervivencia a cinco años parece ser superior en aquellos pacientes con ACE preoperatorio < 5 ng/mL.<sup>11</sup> La determinación periódica del ACE durante el seguimiento también es útil en la detección temprana de recurrencias e inclusive puede ser útil en el pronóstico de los pacientes a partir de la recaída.

**Inestabilidad Microsatélite (IM):** Representa la expansión o contracción de secuencias de ADN causadas por la inserción o delección de unidades repetidas. La repetición más frecuente es la del dinucleótido citosina y adenina. Cuando la IM es  $\geq 30\%$  se denomina IM alta y confiere un mejor pronóstico que cuando es baja o estable, a

**Figura 1.**

Tasas de supervivencia observadas en 28 491 casos de adenocarcinoma de colon.



pesar de que estos tumores pueden ser poco diferenciados. La IM alta se ha reportado como un factor predictivo a la respuesta al 5-FU, sin embargo la información no es concluyente.<sup>12-16</sup>

**P53:** Las mutaciones de p53 representan la alteración genética más frecuente en cáncer. Sin embargo, a pesar de la extensa bibliografía en relación a p53 en cáncer de colon, su valor pronóstico aun es incierto.<sup>17</sup>

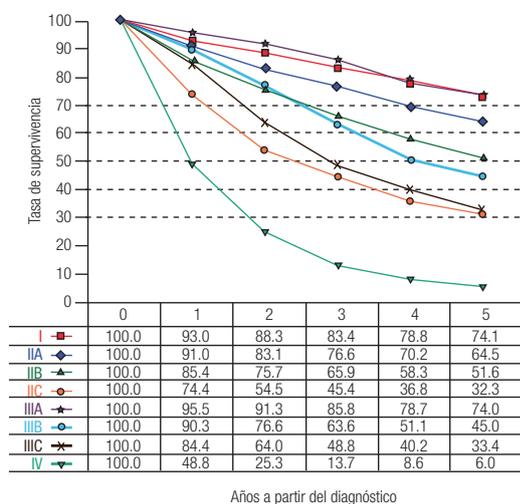
**KRAS y BRAF:** Las mutaciones en KRAS están presentes en 40% a 45% de los pacientes y se asocian con resistencia a los agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidermoide, cetuximab y panitumumab.<sup>18-20</sup> El BRAF es uno de los componentes de la vía de señalización de RAS-RAF-MAPK. De 72% de pacientes con KRAS silvestre que no responden a cetuximab y panitumumab, en 14% existen mutaciones de BRAF;<sup>21</sup> las cuales explican el por qué, cuando menos en algunos casos de resistencia en pacientes con KRAS silvestre. Conocer el estatus mutacional del KRAS representa el primer paso en la individualización del tratamiento dirigido en pacientes con CCRm.

## ▷ DIFERENTES AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y ESQUEMAS APROBADOS EN CCRm

Durante muchos años, el tratamiento sistémico del CCRm se basó casi exclusivamente en 5-FU y leucovorin. A pesar de que fueron muchas las drogas que se

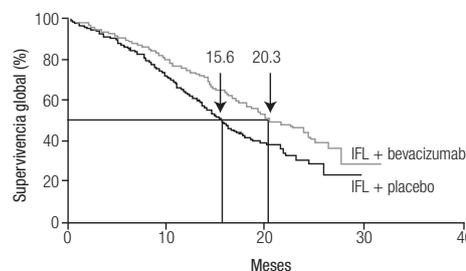
**Figura 2.**

Tasas de supervivencia observadas en 9860 casos con adenocarcinoma de recto.



**Figura 3.**

IFL ± bevacizumab en CCRm.



IFL + bevacizumab	402	362	320	178	73	20	1	0
IFL + placebo	411	363	292	139	51	12	0	0

Adaptado de: Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004;350:2335-2342

combinaron con el 5-FU, los resultados no mejoraron hasta que a fines de 1990 el irinotecan y el oxaliplatino se agregaron al 5-FU y leucovorín y elevaron la supervivencia a 14 -16 meses.<sup>5</sup> El uso de estos agentes creó los ya populares esquemas conocidos como FOLFIRI o ILF cuando contienen irinotecan y FOLFOX para oxaliplatino. Estos esquemas no son fijos ya que representan combinaciones que permiten diferentes dosis e intervalos de aplicación de sus componentes.<sup>22</sup> A su vez, el 5-FU puede sustituirse por la fluoropiridimidina oral, capecitabina, logrando una eficacia terapéutica semejante pero con un perfil de toxicidad distinto, principalmente a expensas del síndrome mano-pie que se presenta con mayor frecuencia con la capecitabina.<sup>23</sup> En relación a la selección del irinotecan u oxaliplatino, también son en gran parte los efectos secundarios de cada uno de estos agentes lo que determina la preferencia por alguno de ellos en cada paciente en particular.

En cuanto al perfil de toxicidad de estos dos agentes, principalmente se debe tener presente el riesgo de neuropatía y alergia con el oxaliplatino y la diarrea e interacciones con otros medicamentos, en particular los metabolizados por el CYP3A4, como el ketoconazol, con el irinotecan.<sup>24</sup>

A las alternativas anteriores se han incorporado otras opciones, producto del desarrollo de los anticuerpos monoclonales. El primero de ellos fue bevacizumab, que representa el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA dirigido a inhibir la angiogénesis. La inclusión de bevacizumab incrementó la supervivencia otros cinco meses o más (**Figura 3**),<sup>25</sup> logrando que en la

actualidad la mediana de supervivencia de pacientes con CCRm sea de cuando menos 21 meses.<sup>5</sup>

El siguiente anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de pacientes con CCRm fue el cetuximab, agente dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Los resultados con cetuximab más irinotecan administrado sin selección previa de los pacientes, fueron superiores en supervivencia libre de progresión al irinotecan.<sup>26</sup> Sin embargo, cuando se identificó que los pacientes con K-ras mutado tenían mínimas posibilidades de responder a cetuximab, los enfermos con K-ras silvestre experimentaron una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global (**Figura 4**).<sup>18-20</sup>

Un aspecto importante en relación al uso de los anticuerpos monoclonales en CCRm, es el hecho de que “mucho más no es mejor”. Es decir, la combinación de bevacizumab más cetuximab<sup>27</sup> o bevacizumab más panitumumab<sup>28</sup> no fueron más eficaces y si más tóxicas que el uso de uno de ellos únicamente.

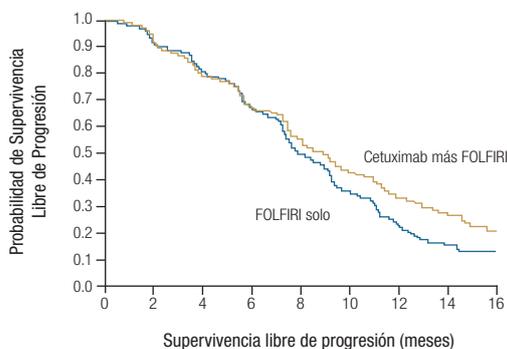
Sobre la elección de bevacizumab o cetuximab como parte del tratamiento de primera línea en pacientes con K-ras silvestre, en general se recomienda al bevacizumab como la primera opción.

### ▷ PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS

La diseminación metastásica del CCR es principalmente a ganglios linfáticos, hígado y pulmones. Esto significa que la enfermedad metastásica a hígado tiene un pronóstico más favorable de lo que significan las metástasis hepáticas de neoplasias como mama y pulmón. Por lo tanto, con

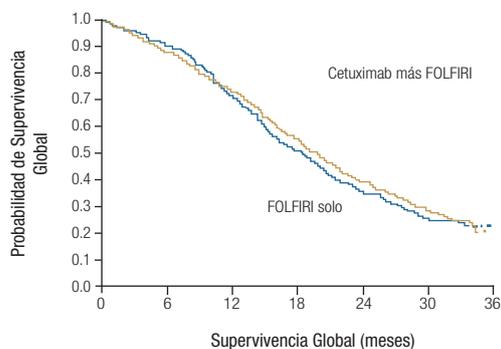
**Figura 4.**  
Supervivencia global y libre de progresión de acuerdo a K-ras.

**A Población de Análisis Primaria**



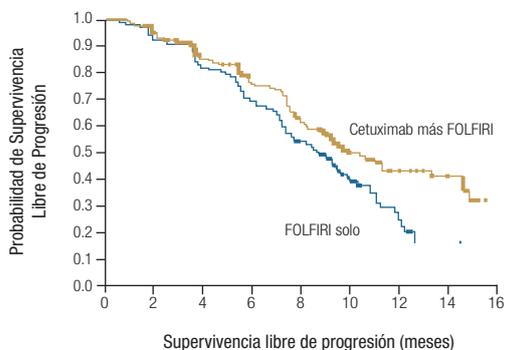
No. en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Cetuximab más FOLFIRI	599	499	392	298	196	103	58	29	12
FOLFIRI solo	599	492	402	293	178	83	35	16	7

**B Población de Análisis Primaria**



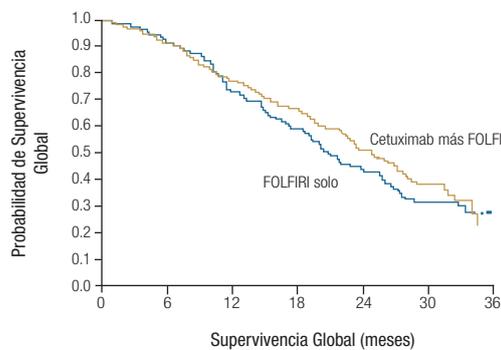
No. en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
Cetuximab más FOLFIRI	599	419	426	319	219	83	10
FOLFIRI solo	599	535	413	282	196	69	11

**C Población con K-ras Silvestre**



No. en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Cetuximab más FOLFIRI	172	151	126	101	71	42	26	16	6
FOLFIRI solo	176	146	121	97	65	29	10	4	3

**D Población con K-ras Silvestre**



No. en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
Cetuximab más FOLFIRI	172	155	129	110	83	27	5
FOLFIRI solo	176	160	125	98	72	24	7

Adaptado de: Van Cutsem E et al. N Engl J Med 2009;360:1408-1417

la resección de dichas metástasis existe la posibilidad de supervivencia a cinco años de 20%, con 75% de estos pacientes libres de actividad tumoral. En pacientes con metástasis hepáticas no resecables, el uso de quimioterapia puede convertirlas en lesiones extirpables. Cuando se emplea quimioterapia preoperatoria en pacientes candidatos a recibir toda la gama de medicamentos con que se cuenta en la actualidad, probablemente una mejor opción sea la de utilizar cetuximab en lugar de bevacizumab, ya que un procedimiento quirúrgico después de haber utilizado bevacizumab, debe esperar de seis a ocho semanas.

La resección de metástasis pulmonares también se traduce en un beneficio terapéutico, ya que más de 25%

de los pacientes pueden estar vivos a los cinco años. Obviamente existen factores que determinan el pronóstico de estos pacientes, tales como la presencia de metástasis únicas o múltiples, si la resección es parcial o completa y hay elevación del ACE.

#### ▷ DURACIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

El beneficio clínico prolongado que experimentan muchos pacientes con CCRm gracias a los nuevos agentes antineoplásicos, ha planteado una situación de gran trascendencia clínica y económica, dado el alto costo de las drogas. Esta situación es la de cuánto tiempo se debe

mantener el tratamiento en enfermos que mantienen estabilidad de la enfermedad, inclusive sin respuesta en la reducción del tumor. Este dilema antes del uso de drogas como el oxaliplatino y bevacizumab no era común. Se ha reportado que indicadores de beneficio clínico como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global pueden ser independientes a la respuesta tumoral.<sup>29,30</sup> De tal manera, que en pacientes que han experimentado beneficio clínico aun sin respuesta parcial del tumor, ¿cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?; ya existe la experiencia de que si la tolerancia al tratamiento ha sido buena, se puede mantener un esquema terapéutico o suspenderlo temporalmente,<sup>31,32</sup> los resultados no son concluyentes, pero probablemente existe un efecto adverso en aquellos que suspenden el tratamiento. El mantener un tratamiento con una droga como bevacizumab prolonga la supervivencia, inclusive aún en presencia de progresión de la enfermedad.<sup>33</sup>

#### ▷ AGRADECIMIENTOS

Agradezco la colaboración de los médicos a continuación mencionados porque contribuyeron activamente en la realización del foro de médicos mexicanos.

Dr. Saúl Rodríguez Ramírez, Dr. Ricardo Villalobos Valencia, Dr. Marcelino Ramírez Márquez, Dr. Juan Manuel Castro Cervantes, Dr. Douglas Ramón Canúl Rodríguez, Dr. Ricardo Javier Almaguer Alonso, Dr. Carlos García Gutiérrez, Dr. Antonio Araiza Llaguno, Dra. María Isabel Enríquez Aceves, Dr. Arturo Guel Pañola, Dr. Jesús López Hernández, Dr. Joaquín Juárez Durán, Dr. Alejandro Juárez Ramiro, Dr. Carlos Ronquillo, Dr. Sergio Gainza Lagunes, Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez, Dra. Leticia Bornstein M.D., MSci., Dr. Fernando Silva, Dr. Eduardo Urquieta Hernández, Dr. Germán Millán, Dra. Leticia Vázquez.

También agradezco al laboratorio farmacéutico Roche, por su convocatoria al foro y a la editorial médica Wolters Kluwer Pharma Solutions por su asistencia y apoyo bibliográfico en línea.

#### REFERENCIAS

1. Calderillo G, Meneses A, Ed.: Cáncer Colorrectal. Clínicas Oncológicas de Iberoamérica. México. Planeación y Desarrollo Editorial, S.A. de C.V. 2009. pp XVII.
2. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fi/>. Consultado el 20 de febrero de 2009.
4. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GB, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Brit Med J* 1993;306

5. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *New Eng J Med* 2005;352:476-87.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122:321-6.
7. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
8. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-41.
9. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912.
11. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:651.
12. Ribic DM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer. *New Eng J Med* 2003;349:247
13. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *New Eng J Med* 2003;349:209
14. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2318.
15. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
16. Malesci A, Laghi L, Bianchi P, et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3831.
17. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005; 92:434.
18. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitt E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New Eng J Med* 2009; 360:1408.
19. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663.
20. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New Eng J Med* 2008; 359:1757.
21. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:5705.
22. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil - leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209
23. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5910
24. Kehler Diederik FS, Mathijssen Ron HJ, Verweij J, et al. Modulation of Irinotecan Metabolism by Ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002;20:3122
25. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng J Med* 2004;350:2335
26. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New Eng J Med* 2004;351:337
27. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New Eng J Med* 2009;360:563
28. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized IIIb trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared to chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672
29. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26:5721
30. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: A comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008; 26:183-189
31. Toumignand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394
32. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *JCO* 2009;27:5727
33. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26:5326

# Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas

## *Carcinoma of the penis. Review of the clinicopathological characteristics*

Efraín A. Medina-Villaseñor,<sup>1</sup> Adrian Oscar Ibáñez-García,<sup>2</sup> Rogelio Martínez-Macías,<sup>3</sup> Rosalva Barra-Martínez,<sup>2</sup> Ismael Quezada-Adame,<sup>1</sup> Jorge Armando Pérez-Castro,<sup>4</sup> Roberto Pérez-Bolaños.<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

El cáncer de pene, es una patología relativamente poco frecuente. La máxima incidencia se encuentra en la sexta y séptima década de la vida. La etiología de esta enfermedad es poco clara. Existen ciertas condiciones asociadas que han sido implicadas como factores causales, se incluyen falta de circuncisión, procesos inflamatorios crónicos y la exposición al virus del papiloma humano. En este artículo se revisa la historia natural, características clínico-patológicas, la nueva clasificación TNM y el tratamiento del cáncer de pene. Se analizan las nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas que se emplean para una mejor identificación de los pacientes, que pueden beneficiarse con los tratamientos menos invasivos.

**Palabras clave:** Carcinoma de pene, cáncer de pene, neoplasias de pene, México.

### ▷ ABSTRACT

*Carcinoma of the penis is a relatively uncommon malignancy in men. The peak incidence is in the sixth and seventh decades of life. The etiology of this disease is somewhat unclear. There are certain associated conditions that have been implicated as causative, including the presence of a foreskin, chronic inflammatory conditions, and exposure to human papilloma virus. This article reviews the natural history, clinic and pathological characteristics, new TNM staging and management of carcinoma of the penis. New diagnostic and therapeutic techniques, as well as attempts to better identify patients who may benefit from less invasive treatments have been studied.*

**Keywords:** Carcinoma of the penis, penile cancer, penile neoplasms, Mexico.

1Cirujano Oncólogo. Hospital Ángeles Metropolitano, Grupo Ángeles Servicios de Salud. México, D. F.

2Cirujano Oncólogo. Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología. Hospital General de México. México, D. F.

3Cirujano Oncólogo. Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología. Hospital General de México. México, D. F.

4Patólogo Oncólogo. Hospital Ángeles Metropolitano, Grupo Ángeles Servicios de Salud. México, D. F.

5Cirujano Urólogo. UMAE Dr. Antonio Fraga Mouret. CMN La Raza, IMSS. México, D. F.

*Correspondencia:* Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Tlacotalpan N° 59 Torre Diamante, Consultorio 735. Col. Roma Sur, 06760. México, D. F. Teléfono: 5858 4039. *Página web:* www.oncologibetania.com *Correo electrónico:* efra73@hotmail.com

## ▷ DEFINICIÓN

Se define al cáncer de pene como el proceso proliferativo y desordenado de las células epiteliales escamosas del pene. Para fines prácticos, los tumores del pene se desarrollan frecuentemente a partir de la piel que lo recubre y del tejido que recubre al glande.<sup>1</sup>

## ▷ EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pene constituye 1% de las neoplasias el aparato urinario (*American Cancer Society*). En los Estados Unidos de América la tasa estimada es de 1-2 casos por cada 100 000 hombres por año. La Sociedad Americana del Cáncer, estimó alrededor de 1400 casos nuevos en 2004. Los registros en Europa señalan de 0.4% a 0.6% casos por año. En otras latitudes, esta entidad es un verdadero problema de salud, por ejemplo, en Sudamérica y África, puede llegar a constituir hasta 10% de los casos de malignidad en varones. Brasil tiene frecuencias de 8.3 casos por 100 000 habitantes, siendo uno de los países más afectados del cono sur. Uganda es el país africano que más casos de cáncer de pene presenta, algunos informes indican hasta 12.2% de todos los cánceres diagnosticados en dicho país. En la India, país de Asia oriental, los registros presentan frecuencias estimadas de 0.7 a 2.3 por 100 000 habitantes (*Indian Council*). En ese mismo país, pero en zonas rurales, pueden presentarse tres casos por 100 000 habitantes, lo que correspondería de acuerdo a sus registros neoplásicos en más de 6% de los procesos malignos en el hombre. Otras publicaciones han llegado a estimar hasta 16.7%. En contraparte, la más baja incidencia de esta neoplasia se observa en judíos y árabes. En México, de acuerdo al registro histopatológico de 1998, corresponde 2% de las neoplasias urinarias, de hecho es un padecimiento urológico poco común en México ocupando el cuarto lugar de los tumores urológicos. En cierta forma, es una enfermedad de los adultos mayores, por ende no es común en jóvenes, sin embargo se han descrito casos en pacientes de la tercera década de la vida, e incluso en niños. Por lo general se diagnostica entre la sexta y séptima década de la vida.<sup>1-4</sup>

## ▷ FACTORES DE RIESGO

*Edad:* Corresponde a los grupos de edad entre los 60 y 70 años, de acuerdo con diferentes referencias norteamericanas, europeas y latinoamericana. No obstante, la edad no es un factor crucial, esto quiere decir, que se presenta en estos grupos etarios si, y sólo si, se presentan los factores de riesgo que a continuación se describen.<sup>3</sup>

*Circuncisión:* Algunos, pero no todos los estudios de observación sugieren que la circuncisión masculina en recién nacidos está relacionada con un descenso en el riesgo de cáncer del pene. En los Estados Unidos, el cáncer de pene es un tipo de cáncer relativamente poco frecuente, probablemente debido a las condiciones sanitarias e higiénicas superiores del país, junto con la práctica común de la circuncisión; que se ha establecido como una medida profiláctica y reductora del riesgo para el cáncer de pene. El carcinoma epidermoide es muy raro en judíos y musulmanes, en quienes se practica la circuncisión durante el periodo neonatal y la juventud, respectivamente, asimismo el cáncer de pene es raro en los Ibos de Nigeria, donde comúnmente se practica la circuncisión como rito de iniciación después del nacimiento. Por medio de datos ya publicados, si la relación es de carácter casual, se necesitan 900 circuncisiones para prevenir un solo caso de cáncer invasivo del pene. La frecuencia del carcinoma de pene guarda relación con la presencia de fimosis y mala higiene, lo que permite que las bacterias como *Corynebacterium esmegmatis* transforme el esmegma en esteroides altamente carcinógenos. Por lo tanto, no es sorprendente que esta enfermedad maligna en particular sea extraordinariamente común en América Central y América del Sur, así como en otros países del tercer mundo, en donde la salud pública y la higiene personal a menudo son escasas. Además, la circuncisión, que es una práctica que podría mejorar la higiene, normalmente no se hace.<sup>5-8</sup>

*Virus del Papiloma Humano (VPH):* Algunos estudios indican un vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer del pene a razón de la fuerte conexión con el cáncer cervical. El virus del papiloma humano es altamente infectante y tiene la característica de permanecer en periodo de latencia por mucho tiempo. Se han determinado más de 100 tipos de VPH, sin embargo no todos tienen manifestaciones clínicas como tal. Lesiones visibles como los condilomas genitales (condilomas acuminados) (**Figura 1**) o lesiones anogenitales tiene en 85% material genético de VPH tipo seis o el tipo 11. No obstante las lesiones que nos incumben son las lesiones microscópicas de los pacientes masculinos, las cuales presentan material genético del VPH tipo 16 y tipo 18 en 60% a 75% de los casos. Esas lesiones sólo pueden hacerse visibles con ácido acético, manifestándose como lesiones acetoblanas (**Figura 2**). Ciertamente, el papel oncogénico de estos virus se encaminan primero a crear lesiones de tipo displasia, lesiones intraepiteliales y carcinoma.

Los VPH de alto riesgo (16,18, 45, 56) han sido detectados por medio de PCR hasta en 40% de los cánceres

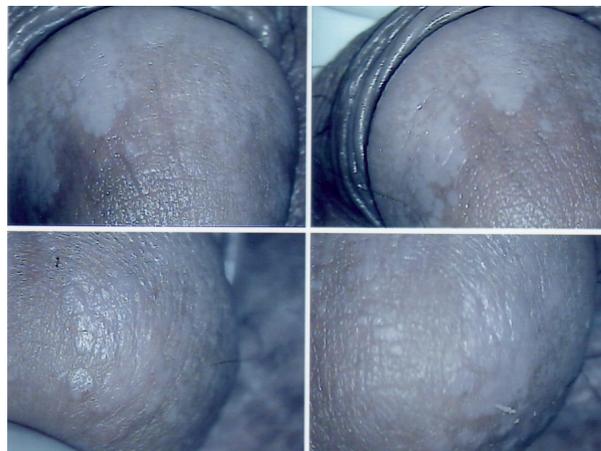
**Figura 1.**

Condilomas en pene.



**Figura 2.**

Lesiones acetoblancas en el estudio de androscopia. Infección por Virus del Papiloma Humano VPH.



de pene. Se han encontrado anticuerpos contra el VPH-16, que es un tipo específico de virus del papiloma que también está relacionado con el cáncer cervical, en muchos pacientes con cáncer de pene. Los papilomas humanos 16 y 18 se relacionan con carcinoma de pene en más de 50% de los casos, lo que contribuye en gran medida a la irritación crónica (balanitis) y el carcinoma *in situ*. Otros estudios han referido la presencia de DNA del VPH en las células cancerosas hasta en 50%. Estudios de observación han mostrado una incidencia menor de VPH del pene en hombres que se les ha practicado la circuncisión.

En diferentes tipos de lesiones oncológicas existen procesos premalignos, los cuales serán la génesis de un cáncer como tal. El carcinoma *in situ* de pene o enfermedad de Bowen, la cual es precursora del cáncer epidermoide invasor de pene, tiene una asociación mucho más estrecha con el VPH, pues se detecta en 80% de las lesiones. Paradójicamente, y a pesar de lo explicado, no existe un peso suficiente para que el VPH origine propiamente dicho un cáncer, de hecho se plantea que la génesis de esta entidad es multifactorial, asociado con el tabaquismo.

A pesar de esto, se han detectado oncoproteínas estimuladoras de la proliferación celular, entre estas, la oncoproteína VPH E6 y E7. Se ha observado la unión de E6 a la ubiquitina dependiente de proteinasa la cual promueve la degradación del p53. E7 desplaza la transcripción del

factor E2F de la proteína RB (retinoblastoma), alterando el ciclo celular. Desgraciadamente no todos los estudios presentan este mecanismo molecular de forma fehaciente como lo hace el cáncer cérvico uterino. Se ha visto que la inestabilidad cromosomal, coopera con la activación de oncogenes, mutilación de sitios del DNA celular y viral, activación de telomerasas.<sup>9-16</sup> Estos son también algunos de los mecanismos de oncogenicidad de los VPH (virus del papiloma humano).

**Fimosis:** Al menos la mitad de los individuos con cáncer de pene tiene historia de fimosis. La fimosis es un fuerte predictor para el cáncer invasor. Las bases teóricas para la génesis de es la presencia de *Corynebacterium esmegmatis*, la cual transforma el esmegma en esteroides altamente carcinógenos. El esmegma puede causar hiperplasia epitelial, atipia moderada del epitelio escamoso en el saco prepucial de los hombres con fimosis.<sup>3</sup>

**Inflamación crónica:** La asociación de inflamación crónica e irritación en áreas quemadas, lesiones, escaras así como fisuras, son condiciones para la aparición del carcinoma epidermoide en diversos sitios del cuerpo. Se ha observado la presencia de cáncer de pene con pacientes con estas condiciones. Se ha señalado que 45% de los pacientes con cáncer epidermoide de pene, tuvieron al menos un episodio de balanitis. El liquen escleroso

atrófico (LEA) es una condición inflamatoria de la piel con etiología no conocida. La respuesta autoinmune es activada por trauma, lesiones o infección como motivo y predisposición. Asimismo, se han señalado 5% de 86 pacientes con LEA desarrollaron cáncer de pene en 10 años de seguimiento. Asimismo se ha encontrado el desarrollo de 15 casos de carcinoma epidermoide en pacientes pos circuncisión que padecieron lesiones crónicas y escaras.<sup>3,17,18</sup>

**Tabaquismo:** La historia de tabaquismo tiene un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pene. La incidencia de cáncer de pene de los pacientes con hábito tabáquico es de 2.4 veces que los pacientes que nunca han fumado. Sin embargo, la causa no es conocida. Se propone como génesis de esta condición a la acumulación de nitrosaminas en la secreción genital.<sup>1,3</sup>

**Radiación ultravioleta:** El tratamiento con fototerapia a base de rayos ultravioleta ha sido considerado como un fuerte factor de riesgo para el cáncer de pene. Stern y colaboradores, en 13.2 años de seguimiento de estudios prospectivos, encontraron que de 892 pacientes masculinos de un estudio de cohorte con psoriasis tratados con metotrexate oral y rayos ultravioleta, se identificaron 14 pacientes (1.6%) con neoplasias genitales, dentro de estas cáncer de pene. Se ha cuestionado la alta prevalencia de cáncer de pene en hombres tratados con rayos ultravioleta, y de acuerdo con un estudio de Aubin y colaboradores, la carcinogénesis es probablemente de acuerdo con la dosis administrada de rayos ultravioleta.<sup>1-3</sup>

**Cáncer cervicouterino en la pareja:** La asociación de cáncer de pene y cáncer cervical en las parejas de los pacientes con cáncer de pene ha sido avalada por varios autores. Sin embargo, se han detectado varios errores metodológicos en tales estudios. En una revisión de 1064 pacientes con cáncer de pene en Suecia no se pudo demostrar la asociación con cáncer cervical en las parejas. Otros estudios recientes también encontraron una débil asociación en pacientes con cáncer de pene quienes tienen parejas con cáncer cervicouterino.<sup>2,3</sup>

## ▷ ANATOMÍA PATOLÓGICA

El tipo histológico en más de 95% de los casos corresponde al carcinoma epidermoide. Los sarcomas aparecen en 4% a 5%. Algunas ocasiones pueden afectar al pene otras entidades histológicas tales como el melanoma maligno, carcinoma de células basales, tumores mesenquimatosos, incluido el sarcoma de Kaposi, lesiones metastásicas, leucemias

o infiltrado linfomatoso. Las lesiones premalignas son la eritroplasia de Queyrat, Papulosis Bowenoide, balanitis xerótica obliterativa, el cuerno cutáneo (**Figura 3**) y el tumor de Buschke-Löwenstein (**Figura 4**). La mayor parte de las lesiones invasoras se localizan en la porción distal del pene, siendo el glande la zona más afectada (48%), el prepucio (21%) el surco balano prepucial (6%) y el cuerpo en menos de 2% (**Tabla 1**).

La multicentricidad se encuentra en 9% de los casos. Desde el punto de vista macroscópico hay dos tipos: papilar y plano. Las lesiones papilares se parecen a los condilomas acuminados y pueden producir una masa fungosa con aspecto de coliflor (**Figura 5A**). Las variedades planas se presentan como áreas de engrosamiento epitelial de color gris y producen grietas en la mucosa (**Figura 5B**). Al crecer forman una pápula ulcerada (**Figura 6**).

Los patrones morfológicos más frecuentes son: de crecimiento superficial, crecimiento vertical o nodular y el verrugoso (**Figura 7**). Histológicamente, tanto las lesiones papilares como las planas son carcinomas epidermoides con distintos grados de diferenciación. En este tenor, se utiliza la clasificación de Brodie para emitir el grado tumoral: GX, no puede ser determinado; G1 bien diferenciado; G2 Moderadamente diferenciado; G3 pobremente diferenciado y G4 indiferenciado. El carcinoma verrugoso, llamado también condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein, es una rara variedad bien diferenciado de carcinoma epidermoide que tiene poca malignidad. Estos son tumores que producen invasión local, pero rara vez originan metástasis.

A pesar de que estos son subtipos menos comunes, el carcinoma condilomatoso y el carcinoma basaloide parecen estar más altamente relacionados con los virus de los papilomas humanos particularmente el VPH 16, que el típico carcinoma de células escamosas o el carcinoma verrugoso del pene. Además, se pueden observar carcinomas neuroendocrinos.<sup>1-3,19-21</sup>

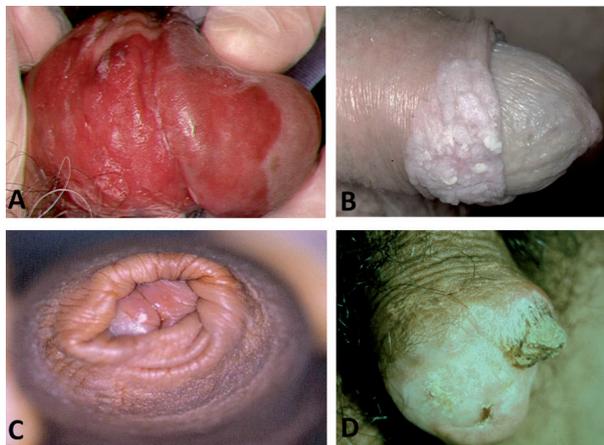
La terminología de las lesiones premalignas del pene suponen una de las áreas más confusas de la nomenclatura. Las lesiones premalignas del pene pueden ser categorizadas en dos grupos: 1) Las lesiones que esporádicamente se asocian con el carcinoma escamoso de pene y 2) Las lesiones con riesgo de desarrollar cáncer de pene.

## ▷ LESIONES CON RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA ESCAMOSO DE PENE INVASOR

A) Papulosis Bowenoide: Es histológicamente similar al carcinoma *in situ* del pene pero usualmente cursa de forma benigna, la lesión usualmente ocurre en jóvenes (29

**Figura 3.**

Lesiones premalignas o preinvasoras de pene. **A.** Eritroplasia de Queyrat. **B.** Papulosis Bowenoide. **C.** Balanitis xerótica obliterativa. **D.** Cuerno cutáneo.



**Figura 4.**

Tumor de Buschke Löwenstein.



años), es más común en el surco, es multicéntrica, con pápulas pigmentadas de 2 a 3 mm. Estas pequeñas lesiones pueden unirse creando lesiones amplias (**Figura 3B**). La etiología de la papulosis Bowenoide es desconocida y se responsabiliza al virus (VPH), químicos, y causas inmunológicas. El diagnóstico es confirmado por una biopsia excisional. Histológicamente, la papulosis Bowenoide está caracterizada por diversos grados de hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis irregular y papilomatosis. El tratamiento incluye escisión quirúrgica, o la eliminación de las lesiones por electro desecación, crioterapia, láser o 5 FU tópico. La remisión espontánea se ha reportado.<sup>22-24</sup>

B) Balanitis Xerótica Obliterans (BXO): Es una entidad que afecta el glande del pene y prepucio. Este desorden a menudo ocurre en pacientes no circuncidados, de la cuarta o quinta década de la vida y puede preceder o coexistir con un cáncer de pene. Inicialmente es asintomática, pero la mayoría de los pacientes refieren un malestar en el pene, asimismo puede existir disuria por estenosis del meato o dolor en la erección. Al examinar al paciente, la BXO presenta unas zonas bien definidas marginales, que pueden ser unos parches blancos en el glande del pene o el prepucio, el cual involucra el meato uretral (**Figura 3C**). En los casos crónicos, la lesión es firme y dura por la fibrosis. El diagnóstico se realiza por medio de una biopsia. Histológicamente, existen lesiones

activas, que muestran una pronunciada hiperqueratosis ortoqueratótica acoplada por un atrófica brillante de la epidermis, el cual es distintiva. El tratamiento depende de la intensidad o severidad del cuadro y consiste en escisión quirúrgica, esteroides tópicos y terapia con láser. La estenosis del meato puede ser corregida con dilataciones y a menudo meatoplastía.<sup>17</sup>

C) Cuerno cutáneo: El cuerno cutáneo es un sobrecrecimiento y cornificación del epitelio, el cual forma una protuberancia sólida. Esta caracterizada por hiperqueratosis severa, disqueratosis y acantosis. El cuerno cutáneo del pene es una forma rara, estas lesiones son consideradas premalignas y 30% de estas se reportan como lesiones malignas (**Figura 3D**). La escisión quirúrgica con márgenes hasta obtener el tejido normal al rededor de la base es el tratamiento de elección. Muchas de las lesiones cornificantes de pene son lesiones de bajo grado, no obstante se han reportado casos de metástasis. Existen reportes de escisiones locales y márgenes cercanos que ha producido metástasis.<sup>3,17</sup>

#### ▷ CARCINOMA VERRUCOSO, TUMOR DE BUSCHKE-LÖWENSTEIN, CONDILOMA GIGANTE

Aún existe controversia en determinar si estas lesiones son una misma condición o todo lo contrario. Histológicamente,

**Tabla 1.**  
Distribución porcentual del cáncer de pene.

Sitio	Porcentaje
Glande	48%
Prepucio	21%
Surco balano prepucial	16%
Cuerpo	8%
Otros	7%
Total	100%

el tumor está conformado por una amplia y entretrejida red circular la cual se extiende en la profundidad de los tejidos. No hay signos de anaplasia en las redes de las células escamosas. Las redes están rodeadas con células inflamatorias. Esas lesiones son localmente invasivas y pueden ser bastante agresivas. Destruyen estructuras adyacentes por invasión local (**Figura 4**). Es raro que den metástasis. El tratamiento es dirigido a erradicar la enfermedad local. Eso puede ser llevado a cabo por medio de una escisión local del tumor hasta obtener un margen adecuado con tejido sano del pene. En casos raros, la penectomía total está indicada para tumores amplios e infiltrantes.<sup>3,17</sup>

#### ▷ CARCINOMA *IN SITU*, ENFERMEDAD DE BOWEN Y ERITROPLASIA DE QUEYRAT

Estas lesiones comparten la misma histología, pero ocurren en diferentes sitios. La eritroplasia de Queyrat es un carcinoma *in situ* del glande y prepucio del pene (**Figura 3A**), en tanto que la enfermedad de Bowen es un carcinoma *in situ* del sitio de transición del resto del área genital y el área perineal. El carcinoma *in situ* del pene es una lesión aterciopelada roja, bien circunscrita que usualmente envuelve el glande, o menos frecuente la cara interna del prepucio del pene (**Figura 8**). Histológicamente se describen como una hiperplasia atípica, con disposición desordenada con citoplasma vacuolado y varias figuras mitóticas en todos los niveles. La red epitelial se extiende dentro de la submucosa para insinuarse ampliamente sobre ella. Existe un incremento de la densidad microvascular, además de estar rodeado por un infiltrado inflamatorio, dentro de estas células plasmáticas, presente en la capa de la submucosa. Aproximadamente 30% de las lesiones *in situ* de pene se presentan asociado un carcinoma invasor. El diagnóstico está basado en una adecuada

biopsia de la lesión con suficiente profundidad, para valorar la invasión. Esas lesiones responden bien a escisiones locales limitadas con mínima distorsión de la anatomía del pene. La circuncisión es usualmente el tratamiento adecuado para el carcinoma *in situ* del prepucio. Se ha visto que la fulguración local con electrocauterio no es efectiva para la erradicación del tumor. La radioterapia ha sido usada también para este tipo de tumores. Asimismo, el uso tópico de 5-FU a 5% de concentración, ha mostrado excelentes resultados. Las sesiones de CO<sub>2</sub>, láser NdYAG, así como nitrógeno líquido muestran también buenos resultados, aunando a una cosmesis aceptable.<sup>22-26</sup>

#### ▷ CARCINOMA INVASOR DEL PENE

De los cánceres del pene, 95% son carcinomas de células escamosas. Histológicamente, la lesión contiene una cantidad considerable de queratina, incremento en la actividad mitótica, hipercromatismo, núcleos alargados. Existen varios subtipos histológicos: Clásico, basaloides, verrucoso, sarcomatoide, adenomatoso.

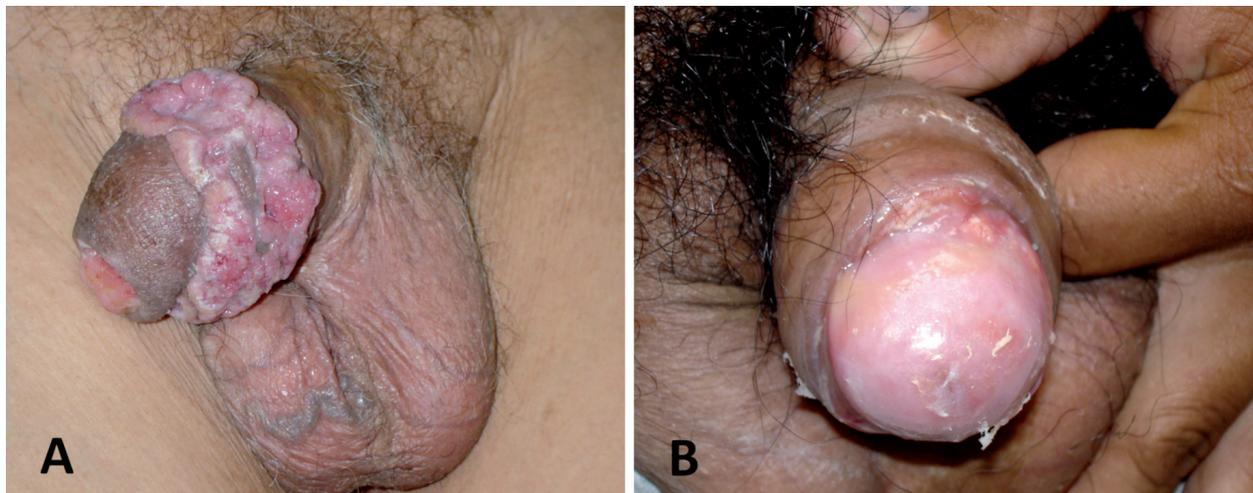
El carcinoma epidermoide del pene puede dividirse de acuerdo con el grado de diferenciación de Broders y Maiche. El significado de esta graduación es otorgarle un sentido pronóstico a la enfermedad: Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado e indiferenciado. Aproximadamente 50% de los casos de carcinoma epidermoide son bien diferenciados, 30% de ellos son moderadamente diferenciados y 20% son pobremente diferenciados. Varios autores, entre ellos Cubillas, han estudiado el tipo de crecimiento y afección del pene. Describe el patrón de crecimiento. Cerca de 70% de los pacientes evaluados tenían carcinoma epidermoide con diseminación superficial. De esos pacientes, 66% se les encontró un periodo libre de enfermedad de 61 meses posterior al tratamiento y 35% tuvieron afección linfática. El crecimiento vertical supone un peor pronóstico. Cerca de 90% de esos tumores son de alto grado, y sólo 30% de estos pacientes están vivos a cinco años. El cáncer de pene con crecimiento verrucoso presenta un pronóstico mucho mejor. Por lo regular son bien diferenciados y la supervivencia a cinco años es de 100% de los casos.<sup>2,3,27,28</sup>

#### ▷ PATRÓN DE DISEMINACIÓN

El carcinoma de pene metastatiza por vía linfática y desarrolla embolización más que permeabilidad. La diseminación linfática ocurre primero a nivel inguinofemoral, luego pélvico y al final a distancia. En consecuencia, es extremadamente raro reconocer metástasis distantes, sin enfermedad ganglionar. Por vía hematogena, en estadios

**Figura 5.**

Variedades macroscópicas en cáncer invasor de pene. **A.** Carcinoma papilar. **B.** Carcinoma plano.



avanzados, se propaga a pulmón, hígado, cerebro, pleura, hueso, piel y otros.<sup>29</sup>

#### ▷ HISTORIA NATURAL

*Enfermedad local:* El carcinoma epidermoide usualmente tiene un comportamiento de diseminación local a razón de un crecimiento superficial a lo largo del glande o el prepucio. Se presenta como una pequeña lesión papilar, exofítica o úlcera escavada la cual no tiende a resolverse de forma espontánea. Esa úlcera se extiende gradualmente hasta extender el pene de forma total. Las lesiones ulceradas son usualmente menos diferenciadas y varias de esas se asocian a enfermedad metastásica regional. Ante ese crecimiento, la fascia de Buck proporciona una barrera fuerte en contra de la infiltración profunda, sin embargo, si la enfermedad no es tratada, el tumor puede horadar hacia el cuerpo cavernoso.

La diseminación hematogena usualmente no ocurre después de la extensión vascular hacia el interior del cuerpo cavernoso. La formación de una fístula es resultado del involucro de la uretra.<sup>28-32</sup>

*Enfermedad regional:* El cáncer de pene es considerado una enfermedad local y regional. La presencia y extensión de metástasis en los nódulos linfáticos son el principal

factor pronóstico en el carcinoma epidermoide del pene. La primera ruta de diseminación metastásica es hacia los nódulos linfáticos. Las metástasis a los nódulos linfáticos superficiales son resultado de la invasión inicial del prepucio, mientras que la afección de los dos relevos tanto superficial como profundo es resultado de un involucro del glande.

El siguiente relevo linfoportador en afectarse, es el pélvico. La afección bilateral o cruzado de las zonas linfoportadoras son productos de redes cruzadas abundantes entre los conductos linfáticos subcutáneos y puede presentarse hasta en 60% de los casos; ésta se observa en los tumores de la línea media. Se presenta hasta 50% de afección de las zonas linfoportadora inguinal al momento del examen clínico. Cerca de 55% de esos pacientes tienen afección sólo inflamatoria secundaria a infección agregada del tumor, mientras que 45% de estos, presentan enfermedad metastásica regional.

Los nódulos linfáticos metastásicos causan inflamación crónica e infección agregada, así como necrosis de la piel. En este caso, estadísticamente estos pacientes sin tratamiento morirán en menos de un año, a consecuencia de hemorragia rebelde a tratamiento con erosión de los vasos femorales, sepsis e inanición.<sup>28-32</sup>

*Enfermedad a distancia:* Menos de 2% tienen diseminación visceral al momento de la presentación. Las

**Figura 6.**  
Cáncer invasor de pene. Lesión ulcerada.



metástasis a distancia se manifiestan en pulmón, hígado y hueso. Estas manifestaciones son poco comunes.<sup>3,9,29</sup>

#### ▷ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desafortunadamente, el cáncer de pene a menudo no se diagnostica precozmente, porque es poco común en los Estados Unidos y en México. Los médicos generales, e incluso los urólogos, se encuentran con casos de cáncer de pene sólo dos o tres veces en toda su vida profesional. Además, los pacientes a menudo no desean llamar la atención sobre sus genitales y pueden temer a los procedimientos quirúrgicos o a los tratamientos que se realizan en el pene. La presencia de una lesión en el pene es el primer indicio clínico de esta entidad. En ocasiones hasta 15% a 50% de los pacientes han tenido estas lesiones por más de un año, tratándose con medicamentos sintomáticos y sin mejoría. Una lesión elevada pequeña caracterizada por una pápula o pústula que no cura puede desarrollar una lesión exofítica, fungante o infiltrante.

También se manifiestan como lesiones eritematosas y superficiales. Esas lesiones ocurren más comúnmente en el glande y menos comúnmente en el surco coronal y el límite entre la piel del pene y mucosa. Si el paciente presenta fimosis, la lesión se presentará como una elevación por debajo del prepucio adosado al glande.

Asimismo, pueden debutar estos pacientes con una adenopatía inguinal producto de reactividad inflamatoria

o metástasis. Las adenopatías pueden ser, únicas, múltiples, libres o fijas, pueden conformar conglomerados o afectar piel, asimismo se pueden complicar con infecciones sobre agregadas, con la presencia de necrosis, infección del sitio tumoral con la presencia de material purulento (**Figura 9**). En este caso, los pacientes pueden tener dolor local, fiebre, mal estado general, fiebre, pérdida de peso y anorexia.<sup>3,29-32</sup>

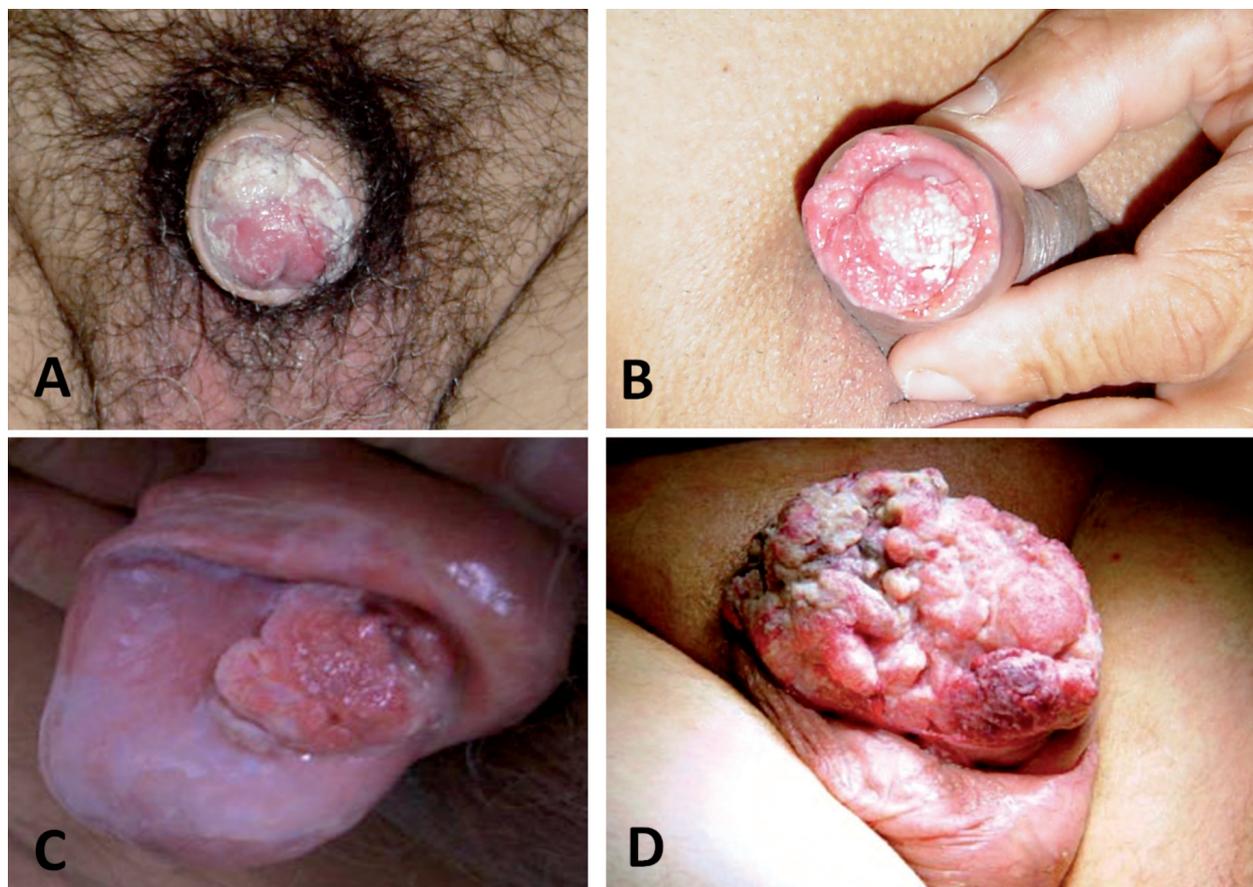
#### ▷ ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Se deben solicitar estudios preoperatorios como hemograma, coagulograma, determinación de glucosa, azoados, valoración cardiológica y telerradiografía de tórax. No hay marcadores tumorales para el cáncer de pene, sin embargo se ha encontrado pacientes con hipercalcemia. El grado de hipercalcemia se relaciona con el tamaño tumoral. Asimismo, los niveles de hipercalcemia disminuyen en relación a la resección tumoral. Sustancias semejantes a la parathormona son producidas por el carcinoma epidermoide del pene.<sup>3,28-33</sup>

El conocimiento de la profundidad y extensión del tumor primario así como el involucro inguinal son prioritarios en cualquier cirugía. Este punto es crucial para determinar el procedimiento a realizar en estos pacientes. En la práctica esa decisión está usualmente basada por los hallazgos en la exploración física. Varios estudios de imagen han sido usados para este propósito, incluyendo el ultrasonido, tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética nuclear. Debido a la pobre resolución que ofrece la tomografía computadorizada para delimitar los tejidos blandos patológicos, la resonancia magnética nuclear y el ultrasonido lineal presentan una mayor capacidad para evaluar la extensión del tumor primario. Aunque el USG no puede precisar la extensión del tumor en el área del glande del pene, ofrece una resolución óptima para evaluar la invasión de los cuerpos cavernosos. El espesor de la túnica albugínea es visible con 7.5 MHz, por lo tanto es útil para determinar los procesos tumorales invasivos. La resonancia magnética ha sido probada en varios estudios y se dice que es el método más sensible para determinar la infiltración del cuerpo cavernoso, sin embargo presenta una especificidad baja además de su alto costo. El USG e IRMN puede ser reservado sólo cuando existe duda en la exploración física. Se puede contar con la tomografía axial computadorizada para determinar el tamaño de los ganglios linfáticos. La IRMN también puede determinar el tamaño y características. Sin embargo ninguno de esos medios puede determinar si estas adenopatías son benignas o malignas. Por otro lado la sensibilidad para detectarlas decae con el tamaño de la adenopatía.<sup>3,28-32</sup>

**Figura 7.**

Patrón de crecimiento en cáncer de pene. **A y B.** Superficial. **C.** Vertical o nodular. **D.** Verrucoso.



La linfografía presenta una sensibilidad de 31% y especificidad de 100%. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de ganglios linfáticos inguinales, muestra una sensibilidad de 71% y una especificidad de 100%.<sup>29,33</sup>

Además de la etapificación por imagen, Cabañas introdujo el concepto de ganglio centinela y toma de biopsia. El concepto fue basado en la creencia de que la diseminación en el cáncer de pene primeramente era hacia los ganglios localizados en el área superior y medial a la unión del cayado de la safena, en el área de la vena epigástrica superficial.<sup>3,29,34</sup>

#### ▷ **DIAGNÓSTICO**

Para establecer con precisión el diagnóstico del cáncer de pene, se debe examinar la lesión primaria, los ganglios

linfáticos regionales y las metástasis a distancia y someterlos a biopsia. De la lesión primaria debe determinarse el tipo histológico, diámetro de la lesión y áreas sospechosas, localización en el pene, número de lesiones, morfología y relación con otras estructuras (submucosas, cuerpo esponjoso o cavernoso, uretra), color y límites. El diagnóstico histológico es esencial antes de iniciar el tratamiento; el propósito no sólo es confirmar la entidad patológica sino determinar el grado tumoral. Los ganglios regionales se pueden evaluar clínicamente mediante tomografía axial computarizada, linfografía y en años recientes azul de isosulfán o sulfuro de tecnecio-99 coloidal. La profundidad del tumor a nivel peneano es difícil de establecer por métodos de imagen, pero puede valorarse con resonancia magnética nuclear y ultrasonido, si bien la interpretación no es sencilla con estos estudios. No está indicado ningún

**Figura 8.**  
Carcinoma *in situ* del pene.



estudio de imagen en ganglios no palpables. Algunos estudios recomiendan realizar biopsia del ganglio centinela, sin embargo es controversial debido al alto porcentaje de falsos negativos (9% a 50%). Sin embargo, se ha ganado más experiencia con la biopsia de ganglio centinela por lo que puede ser una opción en el manejo actual. La presencia de metástasis a distancia se valora con radiografía de tórax, tomografía axial computadorizada, resonancia magnética nuclear, gammagrama óseo y determinaciones bioquímicas de enzimas hepáticas y calcio serico.<sup>2,3,29-32</sup>

#### ▷ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es probable que la mayoría de estas lesiones estén relacionadas con infecciones bacterianas o fúngicas, o que incluso sean reacciones alérgicas, en cuyo caso, todas responderán rápidamente a ungüentos y cremas antibacterianas o antimicóticos. Pero los crecimientos de áreas que vuelven a presentarse o que no sanan deben considerarse malignos hasta que se pruebe lo contrario. Una evaluación adecuada incluye una biopsia.<sup>3,28</sup>

#### ▷ ETAPIFICACIÓN

Un sistema de etapificación ideal permite determinar el pronóstico y el debido tratamiento. Sin embargo, el sistema de etapificación del cáncer de pene no es universalmente aceptado. El sistema de Jackson se utilizó desde

1966 para estatificar el cáncer de pene. Sin embargo en 1997, el *American Joint Comité on Cancer* y la Unión Internacional contra el Cáncer establecieron el sistema de TNM con descripción más amplia que hace posible establecer el tratamiento y determinación del pronóstico

El sistema de etapificación TNM considera la enfermedad local, regional y metastásica. Es importante determinar el involucro ganglionar ya que juega un papel importante en la etapificación y pronóstico. Desafortunadamente no puede llevarse a cabo la etapificación N a consecuencia de la determinación del estado ganglionar, es decir, asentar cuales son negativos o positivos. Con el sistema TNM es difícil conocer el status nodal antes de la cirugía. A pesar de esto, el sistema TNM combinado con la determinación del grado tumoral, aporta un adecuado pronóstico para el involucro ganglionar. Considerando la baja incidencia de cáncer de pene, hacen falta estudios multicéntricos para validar este sistema.<sup>2,16,29,35</sup>

#### ▷ CLASIFICACIÓN TNM (7ª EDICIÓN, 2010)

##### Tumor primario (T)

- TX: No puede evaluarse el tumor primario
- T0: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma *in situ*
- Ta: Carcinoma verrugoso no invasor
- T1a: Tumor invade tejido conectivo subepitelial, sin invasión linfovascular, y no es pobremente diferenciado.
- T1b: Tumor invade tejido conectivo subepitelial con invasión linfovascular o es pobremente diferenciado.
- T2: Tumor invade cuerpo esponjoso o cavernoso.
- T3: Tumor con invasión limitada a la uretra.
- T4: Tumor invade otras estructuras adyacentes (se incluye próstata)

##### Ganglios linfáticos regionales (N)

Clasificación Clínica, basada en palpación y estudios de imagen.

- cNX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- cN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos inguinales a la inspección o palpación
- cN1: Ganglio linfático inguinal palpable, unilateral, móvil.
- cN2: Ganglios linfáticos inguinales palpables, múltiples o bilaterales, móviles.
- cN3: Ganglios inguinales palpables, fijos o linfadenopatía pélvica unilateral o bilateral.

Clasificación patológica, basada en biopsia o ex-cisión quirúrgica.

- pNX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
- pN1: Metástasis en un solo ganglio linfático inguinal superficial.
- pN2: Metástasis en ganglios inguinales superficiales múltiples o bilaterales.
- pN3: Metástasis en ganglio inguinal profundo o ganglios inguinales pélvicos, unilaterales o bilaterales.

#### ▷ METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia o metástasis a ganglios linfáticos fuera de la pelvis verdadera.

#### ▷ ETAPA CLÍNICA

Estadio 0

- TisN0M0
- TaN0M0

Estadio I

- T1aN0M0

Estadio II

- T1bN0M0
- T2N0M0
- T2N0M0
- T3N0M0

Estadio IIIa

- T1N1M0
- T2N1M0
- T3N1M0
- T3N1M0

Estadio IIIb

- T1N2N0
- T2N2M0
- T3N2M0

Estadio IV

- T4, cualquier N, M0
- Cualquier T, N3, M0
- Cualquier T, cualquier N, M1

#### ▷ ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica temprano (en estadio 0, estadio I y estadio II) el cáncer del pene es sumamente curable. La posibilidad de curación disminuye en forma pronunciada

**Figura 9.**

Adenopatías inguinales en cáncer invasor de pene verrucoso.



en el estadio III y estadio IV. Debido a la rareza de este cáncer, los ensayos clínicos específicamente para cáncer del pene son poco frecuentes. Los pacientes con cáncer en estadio III y estadio IV pueden ser candidatos para ensayos clínicos en fase I y fase II donde se evalúan fármacos nuevos, productos biológicos o técnicas quirúrgicas para mejorar el control local y las metástasis distantes. La selección del tratamiento depende del tamaño, ubicación, invasión y estadio del tumor <sup>2,3,16,29</sup>.

#### ▷ CÁNCER DEL PENE EN ETAPA 0

Al carcinoma *in situ* del pene se le conoce como eritroplasia de Queyrat cuando se presenta en el glande y como enfermedad de Bowen cuando se presenta en el diáfisis del pene. Estas lesiones precursoras evolucionan a carcinoma de células escamosas invasivas de 5% a 15% de los casos. En los estudios de serie de casos, se ha detectado ADN del virus del papiloma humano en la mayoría de estas lesiones. Ya que no se tiene datos de los ensayos clínicos que estudian este estadio de la enfermedad, las recomendaciones de tratamiento están basadas en gran parte en informes de casos y series de casos que comprenden números limitados de pacientes.

*Opciones de tratamiento:* El tratamiento estándar es la escisión local con un margen de 5 mm para excluir cáncer invasor, sin embargo, puede causar cicatrización o deformidad.

Para minimizar dichos efectos en los pacientes con cánceres del pene *in situ* e invasivos, se ha utilizado la cirugía micrográfica de Mohs, la cual implica la escisión de capas horizontales sucesivas de tejido con un análisis de cada capa en secciones congeladas. La microcirugía de Mohs ha mostrado excelentes resultados de control local con preservación del órgano. Los candidatos ideales para esta técnica incluyen a los pacientes con lesiones Tis o Ta.

Se ha informado que la aplicación tópica de la crema de fluorouracilo-5 resulta eficaz en casos de eritroplasia de Queyrat y de enfermedad de Bowen. La crema de 5% de imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria tópica de la cual se ha informado que ha resultado eficaz, con buenos resultados cosméticos y funcionales. También se ha informado que la terapia láser, con láseres Nd:YAG, CO<sub>2</sub> y argón, conduce a excelentes resultados cosméticos.

La criocirugía conduce a buenos resultados cosméticos en pacientes con eritroplasia de Queyrat y carcinoma del pene verrugoso.<sup>22-26,36-40,47,48</sup>

La recurrencia local después de tratamiento primario con terapia láser es de 7.7%, con microcirugía de Mohs 8% y con la escisión local amplia 7.7%. La radioterapia externa se sugiere en pacientes bien seleccionados, con tumor pequeño.<sup>47</sup>

## ▷ CÁNCER DE PENE EN ETAPA I

*Opciones de tratamiento estándar:* La escisión local amplia con circuncisión puede ser terapia adecuada de control para las lesiones limitadas al prepucio.

En el caso de infiltración tumoral del glande, con o sin complicación de la piel adyacente, la elección de terapia es determinada por el tamaño del tumor, grado de infiltración y grado de destrucción de tejido normal por el tumor. Las opciones terapéuticas equivalentes son: Cirugía (amputación del pene), radioterapia (como la radioterapia de haz externo y braquiterapia).

La cirugía controlada microscópicamente (Mohs) ha tenido un impacto positivo en tumores superficiales invasivos pequeños como T1 y con bajo o mediano grado de diferenciación.

La radioterapia de haz externo ofrece un control local de 58% a 90%, sin embargo presenta ciertas desventajas como el requerir dosis tan altas como 60 Gy para esterilizar el tumor, con lo cual eleva el riesgo de complicaciones como fistula, estenosis, necrosis y dolor crónico. Además, resulta difícil distinguir un carcinoma recurrente de una ulcera posradiación, necrosis o fibrosis. En esta etapa se presenta una falla local de 20% a 50%.

La radioterapia intersticial (braquiterapia) ha sido usada exitosamente para tratar el cáncer de pene con una

variedad de radioisótopos incluyendo radio, iridio y cesio. En los últimos 20 años, en Francia, la braquiterapia ha sido el tratamiento de elección para el cáncer de pene localizado, con más de 83% de conservación del órgano.<sup>2, 34,38,40-50</sup>

*Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica:* La terapia con rayo láser de Nd: YAG ha ofrecido un control/curación excelente con preservación de la apariencia cosmética y de función sexual, se ha encontrado recurrencia de 10% a 25% en lesiones T1.

Debido a la alta incidencia de metástasis ganglionares microscópicas, la disección inguinal electiva adicional de ganglios linfáticos clínicamente no complicados (negativos) en conjunción con amputación a menudo se usa para los pacientes con tumores pobremente diferenciados. Sin embargo, la linfadenectomía puede traer morbilidad sustancial como por ejemplo infección, necrosis de la piel, colapso de heridas, edema crónico e inclusive una tasa de mortalidad baja, pero finita. El impacto de la linfadenectomía profiláctica en la supervivencia es desconocido.

El estudio de ganglio centinela es una opción, sin embargo se han reportado falsos negativos (hasta 20% de pacientes con enfermedad oculta). Con esta técnica se identifica los ganglios inguinales con enfermedad oculta, mediante la inyección de un colorante (azul patente) o un radio isótopo en la lesión primaria. Los ganglios inguinales que se tiñen o que muestran radioactividad deben ser biopsiados. En caso de que los ganglios resecaados sean positivos a malignidad, se debe completar la linfadenectomía inguinal. Actualmente se ha ganado más experiencia con esta modalidad, por lo que puede ser una opción para el manejo actual, se debe aclarar que actualmente las opiniones son controversiales.<sup>2,16,29,40,45-47</sup>

## ▷ CÁNCER DEL PENE EN ETAPA II

*Opciones de tratamiento estándar:* El cáncer del pene en estadio II se trata con mayor frecuencia mediante amputación del pene para obtener control local. Que la amputación sea parcial, total o radical dependerá del grado y ubicación de la neoplasia. La penectomía parcial con un margen de 2 cm, es el tratamiento estándar para cáncer de pene invasor que infiltra cuerpo esponjoso, cavernoso o la uretra.

La penectomía total está indicada en pacientes con tumores invasores voluminosos y cuando no es posible obtener un margen libre de tumor. El índice de recurrencia local después de penectomía parcial o total es de 0 a 8%, la mayoría de las recurrencias ocurren en aquellos pacientes con penectomía parcial; estas recurrencias se manejan mejor con penectomía total y uretrotomía perineal.

La radioterapia de haz externo es otra modalidad, para tumores pequeños T2-T3 con un índice de falla local de 22% a 50%. Para aquellos pacientes con tumores T2-T3 mayores de 3 cm, la falla local puede ser de hasta 66% con radioterapia externa. La radioterapia de haz externo y la braquiterapia con recuperación quirúrgica, son enfoques alternativos.<sup>2,16,29,41-43,47,48,50-52</sup>

*Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica:* La terapia con rayo láser de Nd: YAG ha sido usada para preservar el pene en pacientes seleccionados con lesiones pequeñas, se puede presentar una recurrencia de 25% en lesiones T2.

Se pueden considerar candidatos a microcirugía de Mohs los pacientes bien seleccionados con lesión T2 distal, pequeña, granular (con invasión mínima del cuerpo cavernoso). Asimismo, diversos artículos han reportado la realización de cirugías menos extensas (conservadoras) en ciertos casos, principalmente en lesiones distales, superficiales cuando no hay invasión del cuerpo cavernoso, con buenos resultados en el control local.

Debido a la alta incidencia de metástasis ganglionares microscópicas, la disección inguinal electiva adicional de ganglios linfáticos clínicamente no complicados (negativos) más penectomía, a menudo se usa para los pacientes con tumores pobremente diferenciados (tumores de alto riesgo), en estos casos se sugiere disección ganglionar inguinal superficial o modificada. Si se confirma por patología la presencia de metástasis ganglionares superficiales, se debe completar la linfadenectomía inguinal profunda y disección pélvica.<sup>2,16,29,35,40,45-48</sup>

### ▷ CÁNCER DEL PENE EN ETAPA III

Para control del tumor, está indicada la penectomía ya sea parcial o total, dependiendo de las características clínico-patológicas.

Los factores pronósticos más importantes para la sobrevida son la presencia y extensión de metástasis ganglionares inguinales. Se debe realizar linfadenectomía inguinal bilateral en aquellos pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos. La adenopatía inguinal en pacientes con cáncer del pene es común pero puede ser el resultado de la infección más que de la neoplasia. Si se palpan ganglios linfáticos agrandados tres o más semanas después de la remoción de la lesión primaria infectada y después de completar un curso terapéutico con antibióticos, se deberá efectuar la disección bilateral de ganglios linfáticos inguinales. En casos de metástasis comprobada a ganglios linfáticos inguinales regionales sin evidencia de propagación distante, la disección bilateral ilioinguinal es

el tratamiento de elección. Sin embargo, ya que muchos pacientes con ganglios linfáticos positivos no se curan, los ensayos clínicos pueden ser apropiados.

*Opciones de tratamiento estándar:* Metástasis clínicamente evidente a ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de propagación distante, se constituye en una indicación para disección bilateral de los ganglios linfáticos ilioinguinales después de amputación del pene.

La radioterapia puede ser considerada como una alternativa a la disección de los ganglios linfáticos en pacientes que no son candidatos para cirugía. La radioterapia postoperatoria puede reducir la incidencia de recidivas inguinales.

Aquellos pacientes con mal pronóstico después de linfadenectomía (extección extranodal, dos o más ganglios positivos, metástasis inguinales bilaterales o ganglios pélvicos positivos) se consideran para quimioterapia adyuvante debido al alto riesgo de recurrencia.<sup>2,16,29,41-45,47-52</sup>

*Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica:* Los ensayos clínicos que usan radiosensibilizadores o fármacos citotóxicos son apropiados. Una combinación de vincristina, bleomicina y metotrexate ha sido efectiva tanto como terapia neoadyuvante como coadyuvante. El cisplatino a razón de 100 mg/m<sup>2</sup> como terapia neoadyuvante más infusión continua de 5-fluorouracilo también ha mostrado ser efectiva. El cisplatino como agente único (50 miligramos/m<sup>2</sup>) fue evaluado en un ensayo grande y se encontró que es ineficaz. Debido a la alta incidencia de metástasis ganglionares microscópicas, la disección inguinal electiva adicional de ganglios linfáticos clínicamente no complicados (negativos) en conjunción con amputación a menudo se usa para los pacientes con tumores mal diferenciados. Sin embargo, la linfadenectomía puede traer morbilidad sustancial como por ejemplo infección, necrosis de la piel, colapso de heridas, edema crónico e inclusive una tasa de mortalidad baja.<sup>2,16,30,35,45-49</sup>

### ▷ CÁNCER DEL PENE EN ETAPA IV

No hay un tratamiento estándar que sea curativo para los pacientes con cáncer del pene en estadio IV. La terapia se dirige hacia la paliación, que puede lograrse con cirugía o radioterapia.

### ▷ OPCIONES DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR

La cirugía paliativa puede considerarse para controlar la lesión del pene local y aún para prevenir necrosis, infección y hemorragia que pueden resultar del descuido de

una adenopatía regional. La radioterapia puede ser paliativa para el tumor primario, para la adenopatía regional y para las metástasis óseas.

### ▷ OPCIONES DE TRATAMIENTO BAJO EVALUACIÓN CLÍNICA

Ensayos clínicos que combinan quimioterapia con métodos paliativos de control local se consideran apropiados para tales pacientes (los fármacos quimioterapéuticos evaluados que tienen alguna eficacia son vincristina, cisplatino, metotrexate y bleomicina). La combinación de vincristina, bleomicina y metotrexate ha sido eficaz tanto como terapia coadyuvante como neoadyuvante.<sup>2,16,29,47,49,53-54</sup>

### ▷ CÁNCER RECURRENTE DEL PENE

El índice de recurrencia local para excisión o circunscisión es de aproximadamente 30%, para penectomía parcial 6% y para penectomía total no hay recurrencia local.<sup>48</sup>

Los factores pronóstico para metástasis inguinales son la etapa del tumor primario, grado tumoral y la presencia de invasión linfática o vascular.

Desafortunadamente, en muchos casos después de tratamientos heroicos en pacientes con recurrencia regional o a distancia, solamente se puede ofrecer tratamientos paliativos. La sobrevida a cinco años para pacientes con metástasis o recurrencia regional es de 5% a 30%.

La enfermedad local recidivante puede ser tratada con cirugía o radioterapia. Los pacientes que no obtienen resultados con la radioterapia pueden recuperarse por medio de amputación del pene. Los pacientes con recidivas ganglionares que no son controlables por medidas locales son candidatos para ensayos clínicos en fase I y fase II que evalúan nuevos productos biológicos y agentes quimioterapéuticos.<sup>2,16,29,47,49,54,55</sup>

Los pacientes con recurrencia inguinal, en buenas condiciones generales, se consideran para tratamiento combinado de quimioterapia y cirugía de consolidación. Los agentes de quimioterapia, incluye la combinación de metrotexate, bleomicina y cisplatino; vinblastina, bleomicina y metrotexate; y cisplatino con 5 fluorouracilo. Desafortunadamente la respuesta completa no sobrepasa 15%. Por esta razón se sugiere un abordaje multimodal agresivo, incluyendo cirugía de consolidación, quimioterapia más radioterapia.

Asimismo, se sugiere quimioterapia sistémica en pacientes con enfermedad irrecusable, metástasis óseas, hepática o pulmonares. Sin embargo, como hemos mencionado, las respuestas son parciales y de corta duración. Deben emplearse alternativas de tratamiento paliativo

para control del dolor, se incluye la radioterapia y tratamientos farmacológicos.<sup>47</sup>

### ▷ VIGILANCIA

Si se ha realizado un procedimiento quirúrgico conservador, radical o multimodal, se deberá citar al paciente cada tres o cuatro meses, los dos primeros años. Cada seis meses, de 2º año al 5º, luego la cita es anual. Se llevará a cabo una revisión clínica completa en búsqueda de lesiones recurrentes locales, regionales o sistémicas. Los apoyos paraclínicos constan de laboratorios y una tele de tórax. La biopsia de lesiones sospechosas es mandatorio. A juicio del clínico se podrán solicitar estudios más complejos como TAC, IRMN, gammagrama óseo o PET-SCAN.<sup>29,47</sup>

### ▷ CONCLUSIONES

El cáncer de pene, es una patología relativamente rara, multifactorial. Existen modificaciones en la última clasificación TNM (7ª edición). Los avances en el tratamiento incluyen el desarrollo de técnicas menos agresivas y conservadores para tratar la lesión primaria. Existe mejora en la sobrevida con la linfadenectomía temprana en pacientes con alto riesgo para enfermedad oculta.

### REFERENCIAS

1. Harty JI, Catalona WJ. Carcinoma of the penis. En: Javadpour N,editors. Principles and Management of Urologic Cancer. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1983. p.581-597.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009[Actualizado en 2010, julio 20; consultado en 2010, jul 28]. Disponible en <http://www.cancer.org>
3. Lynch DF, Pettaway CA. Tumors of the penis. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., editores.Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2945-2982.
4. Ibañez-García AO. Cáncer de Pene. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macias R, editores. Fundamentos de Oncología.1a ed. México, D.F.: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2009.p.411-421.
5. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002;346:1105-1012.
6. Christakis DA, Harvey E, Zerr DM, et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. Pediatrics 2000;105(1 Pt 3):246-249.
7. Neonatal circumcision revisited. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ 1996;154:769-780.
8. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, et al. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. Pediatrics 2000;105:E36.
9. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, et al. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. Am J Surg Pathol 2001;25:673-678.
10. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, et al. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 1995;154:1024-1029.
11. Del Mistro A, Chieco Bianchi L. HPV-related neoplasias in HIV-infected individuals. Eur J Cancer 2001;37:1227-1235.
12. Frisch M, van den Brule AJ, Jiwa NM, et al.HPV-16-positive anal and penile carcinomas in a young man-anogenital 'field effect' in the immunosuppressed male? Scand J Infect Dis 1996;28:629-632.

13. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1705-1709.
14. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *BJU Int* 1999;84:579-586.
15. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159: 1211-1218.
16. National Cancer Institute (NCI). Cáncer de Pene. [Actualizado en 2010, julio 21; Consultado en 2010, julio 28] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol>
17. Johnson DE, Lo RK. Tumors of the penis, urethra, and scrotum. En: deKernion JB, Paulson DF, editores. *Genitourinary Cancer Management*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger; 1987. p. 219-258.
18. Young MJ, Reda DJ, Waters WB. Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 1991;38:529-532.
19. Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, et al. A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. *Br J Urol* 1996;77:883-890.
20. Schellhammer PF, Spaulding JT. Carcinoma of the penis. En: Paulson DF, editor. *Genitourinary Surgery*. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone; 1984; p. 629-654.
21. Vadmal MS, Steckel J, Teichberg S, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the penile urethra. *J Urol* 1997;157:956-957.
22. Tolia BM, Castro VL, Moulded IM, et al. Bowen's disease of shaft of penis. Successful treatment with 5-fluorouracil. *Urology* 1976;7:617-619.
23. Moritz DL, Lynch WS. Extensive Bowen's disease of the penile shaft treated with fresh tissue Mohs micrographic surgery in two separate operations. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:374-378.
24. Danielsen AG, Sand C, Weismann K. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(Suppl 1):7-9.
25. Goette DK, Carson TE. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil. *Cancer* 1976;38:1498-1502.
26. Sonnex TS, Ralfs IG, Plaza de Lanza M, et al. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery. *Br J Dermatol* 1982;106: 581-584.
27. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:755-761.
28. Chesney TM, Murphy WN. Diseases of the penis and scrotum. Philadelphia:WB Saunders; 1989;p.382.
29. Razdan S, Gomella LG, De Vita VT. Cancer of Urethra and Penis . En: *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p 1452-1462.
30. Culkin DJ, Vemulapalli S, Manatt Cs. Cancer of the penis. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editores. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2008.p.1701-1712.
31. Richie JP. *Urologic Oncology, Urethra and Penis*. Philadelphia: Elsevier; 2005;p.643.
32. Russo P, Horenblas S. Surgical management of penile cancer. En: Vogelzang, NJ. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;p.805.
33. MJ, Reda DJ, Waters WB. Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 1991; 38: 529-532.
34. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147:1533-1538.
35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7<sup>th</sup> Ed*. New York, NY: Springer; 2010;p.646.
36. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(Suppl 1):4-6.
37. Michelman FA, Filho AC, Moraes AM. Verrucous carcinoma of the penis treated with cryosurgery. *J Urol* 2002;168:1096-1097.
38. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, et al. Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1985;133: 961-966.
39. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 545-548.
40. Smith JA Jr. Lasers in clinical surgery. Urologic. En: Dixon JA. *Surgical Application of Lasers*. 2nd ed. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers, Inc; 1987; p. 218-237.
41. Lynch McLean M, Akl AM, Warde P, et al. The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:623-628.
42. Chao KS, Perez CA. Penis and male urethra. En: Perez CA, Brady LW, editores. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1998.p.1717-1732.
43. Crook JM, Jezioranski J, Grimard L, et al. Penile brachytherapy: results for 49 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:460-467.
44. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151:1244-1249.
45. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. *Urology* 2005;66:1282-1286.
46. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 1996;155:1626-1631.
47. Sanchez-Ortiz R, Curtis A, Pettaway. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: A risk-based approach. *Urol Clin N Am* 2003;853-867.
48. McDougal WS. Advances in the treatment of carcinoma of the penis. *Urology* 2005;66 (Suppl5A):114-117.
49. Lynch DF. Tumors of the penis and urethra. En : Kufe DW, Bast RC, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editores. *Cancer Medicina 7<sup>th</sup> ed*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2006. p.1462-1467.
50. Korets R. Partial penectomy for patients with squamous cell carcinoma of the penis: the Memorial Sloan Kettering experience. *Ann Sur Oncol* 2007;14:3614-3619.
51. Bayles AC, Sethia KK. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:44-45.
52. Rossari JR. Advances in penile cancer management. *Curr Opin Oncol* 2010;22:226-235.
53. Fisher HA, Barada JH, Horton J, et al.: Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1990;143(4 Suppl):A-653, 352A.
54. Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Cis-Diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 1989;141:66-67.

# Manejo de la adicción al tabaco en el paciente odontológico

## *Tobacco addiction cessation in dental patients*

Kia Juan Koushyar-Partida

### ▷ RESUMEN

La adicción al tabaquismo es una enfermedad que produce efectos adversos en la salud sistémica y bucal. Debe existir el compromiso de los dentistas con los pacientes fumadores a enfatizar sobre los efectos dañinos que el fumar tabaco ocasiona en la salud oral y sugerir alternativas para erradicar la adicción al tabaquismo.

**Palabras clave:** Adicción, fumador, tabaquismo, cesación, salud oral, México.

### ▷ ABSTRACT

*Tobacco addiction is a disease that affects oral and systemic health. Dentists should encourage smokers to tobacco cessation through explaining oral diseases caused by smoking and suggesting methods of smoking cessation.*

**Keywords:** Addiction, smoker, tobacco, cessation, oral health, Mexico.

### ▷ INTRODUCCIÓN

El tabaquismo ha sido considerado un hábito,<sup>1</sup> aunque ya en la actualidad lo encontramos clasificado como una enfermedad por sus efectos adictivos y dañinos a la salud.<sup>2</sup> En México se ha hecho un gran esfuerzo por reducir el consumo del tabaco en la población, puesto que es muy conocida su relación con las enfermedades sistémicas y

orales. Dentro de sus efectos adversos a la salud encontramos enfermedades pulmonares y cardiovasculares, entre ellas el cáncer de laringe, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, infarto al miocardio e hipertensión arterial; en embarazadas se puede observar bajo peso del neonato y nacimientos prematuros.

Dentro de los efectos adversos a la salud bucal, están: cáncer bucal (**Figura 1**), estomatitis nicotínica,

Colegio de Cirujanos Dentistas Militares. Miembro del ITI, ADM y IADR.

*Correspondencia:* Dr. Kia Koushyar. Relaciones Públicas, Colegio Nacional de Cirujanos Dentistas Militares. Sección de Estomatología, Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho S/N. Lomas de Sotelo, C.P. 11649, México, D. F. Teléfono: 01 (777) 317 4628. Correo electrónico: kiakou@hotmail.com

**Figura 1.**  
Cáncer bucal con involucreción de piso de boca y vientre de la lengua.

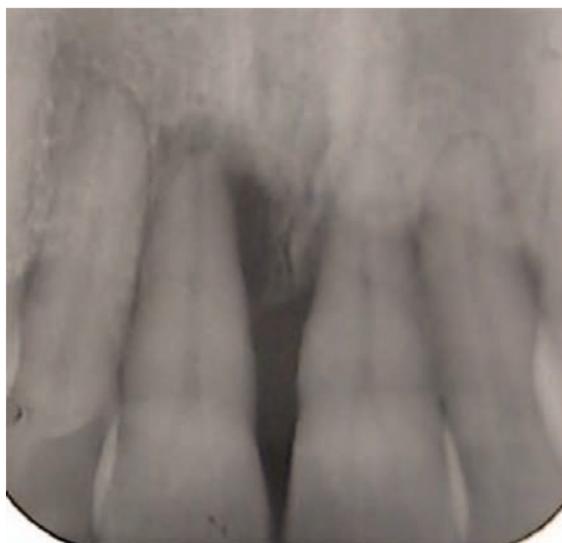


pigmentación lingual, pigmentación dentaria, leucoplasia, enfermedad periodontal (**Figura 2**), recesión gingival, caries radicular y pérdida dental.<sup>3-5</sup> Con respecto al cáncer bucal, fumar tabaco tiene un efecto cancerígeno directo sobre las células epiteliales de la mucosa bucal.<sup>6</sup>

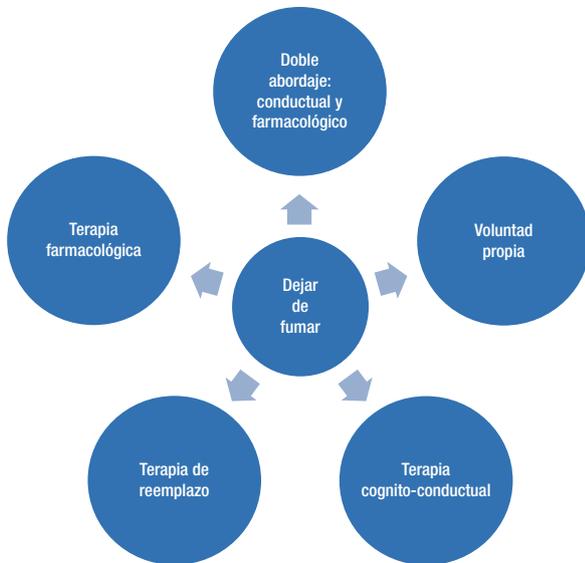
#### ▷ HALLAZGOS

Debe existir el compromiso de los dentistas con los pacientes fumadores y enfatizar sobre los efectos dañinos del tabaquismo. Es un hecho que existen ciertas barreras psicosociales que los odontólogos debemos derribar, como la falta de tiempo disponible en la consulta, la preocupación por posiblemente invadir las decisiones personales del paciente y falta de remuneración al tiempo dedicado a educar a las persona.<sup>7,8</sup> Cuando hay un seguimiento con terapia conductual para dejar de fumar, se observa un buen índice de éxito del cese del tabaquismo, y por ende en el tratamiento periodontal.<sup>9-11</sup> Además que dejar de fumar, disminuye el riesgo generado de presentar cáncer bucal entre los siguientes cinco a 10 años.<sup>12</sup> Es común que se requiera de la intervención de psicólogos o psiquiatras para trabajar sobre los conflictos emocionales y sociales de los pacientes adictos al tabaco.<sup>13</sup> Otro método que requiere un entrenamiento especial es la farmacoterapia, que puede incrementar el índice de éxito terapéutico a 30%.<sup>13</sup> En diferentes meta-análisis se ha concluido que

**Figura 2.**  
Pérdida ósea periodontal. **A** Análisis radiográfico. **B** Desbridamiento con colgajo abierto. (Cortesía: Dra. Alinne Hernández).



**Figura 3.**  
Alternativas para erradicar la adicción al tabaquismo (según Koushyar KJ).



un fumador que intenta dejar de fumar por medio de tratamiento farmacológico, multiplica de 1.5 a dos sus posibilidades de tener éxito, comparado con los que no usan un tratamiento adecuado.<sup>14</sup> En la Clínica de ayuda para dejar de fumar del INER, el éxito de una ayuda profesional puede ser hasta de 90% y se ha optado por combinar la terapia conductual con la farmacológica (**Figura 3**).<sup>9</sup>

### ▷ EXHORTACIÓN

Como profesionales de la salud tenemos el compromiso de estar preparados para ayudar a los pacientes fumadores a dejar esta adicción.

Existen clínicas para el tratamiento de estas adicciones en las que nos podemos apoyar, para mayor

información se puede contactar al Consejo Nacional contra Adicciones (CONADIC) así como las páginas de internet: [www.conadic.salud.gob.mx](http://www.conadic.salud.gob.mx) o [www.cij.gob.mx](http://www.cij.gob.mx); en esta dirección, la ciudadanía encontrará atención especializada las 24 horas del día, los 365 días del año y podrán ser referidos a centros de atención cercanos a sus lugares de residencia.<sup>15</sup>

### ▷ CONCLUSIONES

Sin duda esto será beneficioso inclusive para la salud general de los pacientes fumadores, resultando de gran importancia proporcionarles información y hacer énfasis sobre los efectos dañinos del tabaquismo. Es importante recomendar al clínico dar al paciente las instrucciones adecuadas de higiene bucal y enfatizar sobre los efectos adversos que el fumar tabaco presenta en la salud oral.

### REFERENCIAS

1. Betancourt L, Navarro RJ. Tabaquismo. Panorama general y perspectivas. *Rev Mex Cardiol* 2001;12:85-93.
2. Chávez DRC, López AFJ, Regalado PJ, Espinosa MM. Consumo de tabaco, una enfermedad social. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004;17:204-214.
3. Georgia KJ, Margaret H. Cigarette Smoking and the Periodontal Patient. State of the Art Review. *J Periodontol* 2004;74:196-209.
4. Schonfeld SE. The art and science of periodontal prognosis. *J Calif Dent Assoc* 2008;36:175-9.
5. Bolaños CSA, Torres MCA, González CH, Osio EMJ, Díaz RRM. Frecuencia de enfermedad periodontal y reabsorción ósea alveolar en pacientes con adicción al tabaco en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev ADM* 2008;65:75-80.
6. Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease. EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. *Br Dent J* 2000;189:200-6.
7. Brothwell DJ, Gelskey SC. Tobacco use cessation services provided by dentists and dental hygienists in Manitoba: part 1. Influence of practitioner demographics and psychosocial factors. *J Can Dent Assoc* 2008;74: 905.
8. Portal: [www.periodontologia.org.mx/](http://www.periodontologia.org.mx/)
9. Méndez GM, Urdapilleta HE, Sansores RH, et al. Factores que determinan que un paciente ingrese a un programa para dejar de fumar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2009;22:7-13.
10. Sandhu HS. A practical guide to tobacco cessation in dental offices. *J Can Dent Assoc* 2001;67:153-7.
11. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000;283:3244-54.
12. EU Working Group on Tobacco and Oral Health Consensus Meeting. Copenhagen, 23-26 October 1997. *Oral Dis* 1998;4:48-67.
13. Ebbert JO, Montori V, Vickers KS, et al. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004306.
14. Jiménez-Ruiz CA, Pérez-Trullén A, Barrueco-Ferrero M. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. ¡Cuánto nos queda por aprender! *Prev Tab* 2006;8:85-6.
15. Portal: [www.conadic.gob.mx/](http://www.conadic.gob.mx/)

# Puntos Clave de la Histerectomía Radical (Tipo III)

## *Key Points in Radical Hysterectomy (Type III)*

Dimas Hernández-Aten,<sup>1</sup> Fernando Aragón-Sánchez,<sup>2</sup> Rosalva Barra-Martínez,<sup>3</sup> Alejandro Quintana-Ocampo.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

La histerectomía radical abdominal se desarrolló a finales de siglo XIX para tratar el cáncer cérvico uterino y de la parte alta de la vagina. El desarrollo de la técnica se ha otorgado a Wertheim que basado en la experiencia de otros cirujanos como Clark, Reis y posteriormente Taussing y Meigs la describen también, así como los métodos para disminuir las complicaciones derivadas de la misma. Este procedimiento consiste en una serie de pasos más o menos estandarizados para extirpar el útero, los tejidos parametriales, paracervical y paravaginal y parte de la vagina. El orden de los pasos no es tan importante como la garantía de la radicalidad de la misma. En este artículo se describen los pasos claves por el autor que de acuerdo a su experiencia ayudan a disminuir las complicaciones de este procedimiento.

**Palabras clave:** Histerectomía radical, cáncer cervical IBI, técnica quirúrgica, México.

### ▷ ABSTRACT

*The radical abdominal hysterectomy was developed at the end of the 19th century to treat cervico uterine cancer. The development of the technique has been granted to Wertheim that based on the experience of other surgeons as Clark and Reis and later on Taussing and Meigs also describe it, as well as the methods to diminish the complications derived from the same one. This procedure consists of a series of steps more or less standardized to extirpate the uterus, parametriales, paracervical and paravaginal tissue and the upper part of the vagina. The order of the steps is not as important as the guarantee of the completeness of the procedure. In this article describe the key steps and the order of the author that according to their experience help to diminish the complications of this procedure.*

**Keywords:** Radical Hysterectomy, Cervical Cancer IBI, Surgery, Mexico.

1Jefe de la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología.

2Médico adscrito a la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología.

3Jefe de enseñanza del Servicio de Oncología, Médico adjunto a la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología.

Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, D. F.

4Médico Oncólogo. Hospital General Regional de León Guanajuato, Secretaría de Salud. Guanajuato.

*Correspondencia:* Dr. Dimas Hernández Aten. Mérida Num.170, 2º Piso, Consultorio 225, Col. Roma Norte. Del. Cuauhtémoc. 06700, Teléfono: 55 5502 8843. Correo electrónico: dimash@prodigy.net.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de Clark en 1895, la histerectomía radical ha sufrido a través de la historia diferentes modificaciones para la realización de la misma, todo esto con el fin de ofrecer menor morbilidad y disminuir el tiempo operatorio sin sacrificar los cánones oncológicos.

A continuación se ofrece la técnica realizada en el Hospital General de México, producto de la experiencia del autor a manera de poder estandarizar dicha técnica y hacer de ella un arma dentro del arsenal oncológico, seguro, viable, confiable y libre de complicaciones en la medida de lo posible.

## ▷ TÉCNICA QUIRÚRGICA

1. Bajo anestesia general con el paciente en decúbito dorsal, en posición de Trendelenburg y con sonda vesical a permanencia, se practica una incisión en línea media supra e infra umbilical (se recomienda que la porción supra umbilical de esta incisión se realice a 10cms de la cicatriz umbilical). Una vez ingresada a la cavidad abdominal nosotros colocamos el separador de Finochietto que es el que nos da una mejor exposición de la misma.

2. Abrimos el ligamento ancho y se procede a disecar el infundíbulo pélvico el cual se pinza, secciona y se liga lo más posterior posible, continuando con el ligamento redondo realizamos la misma maniobra, se secciona lo más cerca de la pared pélvica y así obtenemos una buena exposición del retroperitoneo (**Figura 1**).

Se continúa con la apertura de la hoja anterior del peritoneo, para exponer el retroperitoneo (**Figura 2**), hasta la mitad del repliegue vésico-uterino y céfalicamente por fuera del infundíbulo pélvico hasta unos 5 cm a 6 cm por encima de la bifurcación de la aorta; exponemos los vasos ilíacos externos e internos e identificamos el uréter el cual se encuentra adosado a la hoja peritoneal posterior.

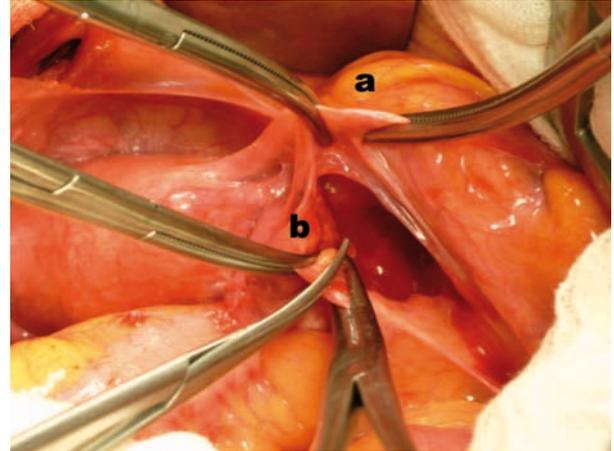
3. El autor inicia la disección ganglionar de la fosa obturatriz como primer tiempo de la cirugía y es el primer punto clave (**Figura 3**) dejando al descubierto el piso pélvico y la fosa paravesical lo que nos permitirá posteriormente facilitar la disección de los vasos ilíacos externos y el contenido retrocrural por su buena exposición.

4. En el segundo punto clave se procede a realizar la linfadenectomía desde 3 cm a 4cm. por arriba de la bifurcación de la aorta y la porción terminal de la cava (**Figura 4**), con lo que se podrá disecar el tejido linfático paraaórtico, paracaval y tejido ganglionar de los vasos ilíacos primitivos.

5. Se continúa la disección ganglionar disecando la arteria ilíaca externa de afuera hacia adentro y por su cara

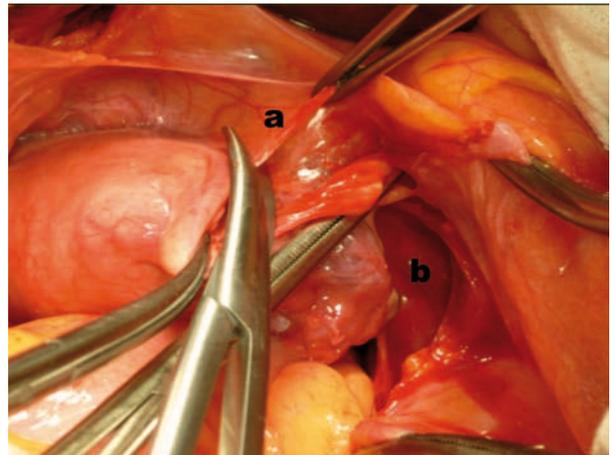
**Figura 1.**

Se observa la toma del ligamento redondo **A.** y del infundíbulo.



**Figura 2.**

**A.** Apertura del repliegue vésico-uterino; **B.** Vasos ilíacos.



inferior, así como la vena ilíaca externa hasta la región retrocrural; el límite lateral de la disección es el nervio génitocrural (**Figura 5**).

Se completa la disección del tejido parametrial desde la pared de la pelvis descubriendo y disecando el nervio obturador, seccionando y ligando los vasos obturadores y dejando al descubierto los vasos intrapélvicos del plexo hipogástrico (**Figura 6 y Figura 6 bis**).

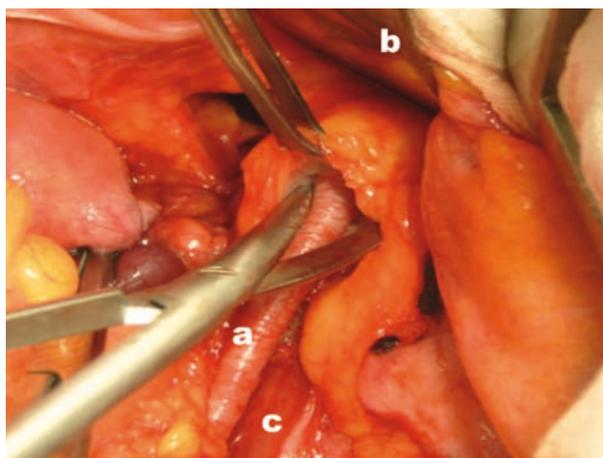
**Figura 3.**  
Se muestra la fosa obturatriz; **A.** el piso pélvico al fondo.



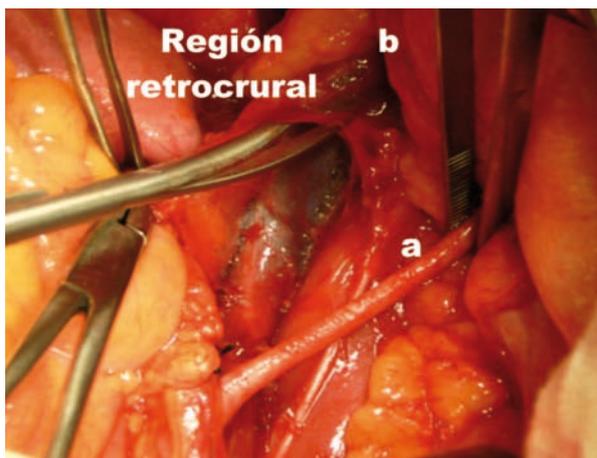
**Figura 4.**  
Se observa la figura estando el cirujano del lado izquierdo realizando el lado derecho de la disección ganglionar; la pinza **A.** toma el tejido a disecar (porción caudal), la pinza **B.** toma la porción cefálica de dicho tejido el cual ligamos para evitar acumulo de linfa, en el fondo la aorta, La cava y el nervio genitocrural **C.**



**Figura 5.**  
Se observa el tejido ganglionar a disecar sobre los vasos iliacos externos **A.** hasta la región retrocrustral **B.**; el nervio genitocrural es el límite externo **C.**



**Figura 6.**  
Se completa la disección sobre los vasos iliacos externos **A.** hasta la región retrocrustral inclusive **B.**



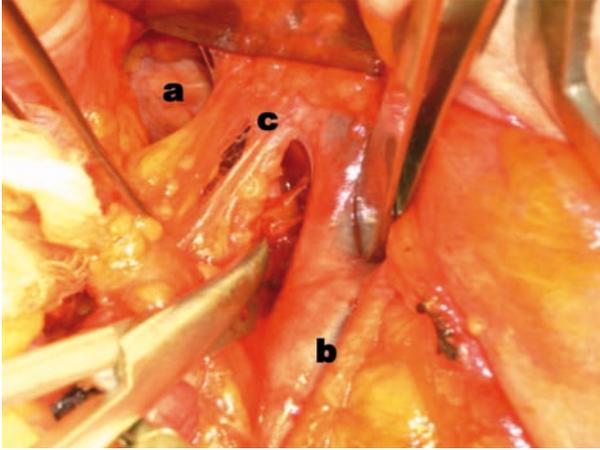
6. El tercer punto clave de esta cirugía es la disección de la arteria iliaca interna o hipogástrica que se realiza sobre su cara externa y con esta maniobra no lesionamos la arteria ureteral inferior que nace dentro de los primeros centímetros de la bifurcación de la arteria iliaca común y es básico para la irrigación del uréter. Posteriormente se lleva a cabo el ingreso al espacio para rectal abriendo con la punta de las tijeras por arriba de la emergencia de la

arteria vesical superior y el uréter y con el dedo índice de la mano izquierda se rechaza el uréter para protegerlo del pinzamiento subsecuente del plexo hipogástrico (**Figura 7**).

7. Después de haber ingresado en el espacio para-rectal se procede a desarrollarlo o disecarlo hasta el piso pélvico. Con el dedo índice y abrazar el plexo hipogástrico con el dedo medio de la mano izquierda seccionando o no la arteria vesical superior teniendo en cuenta que

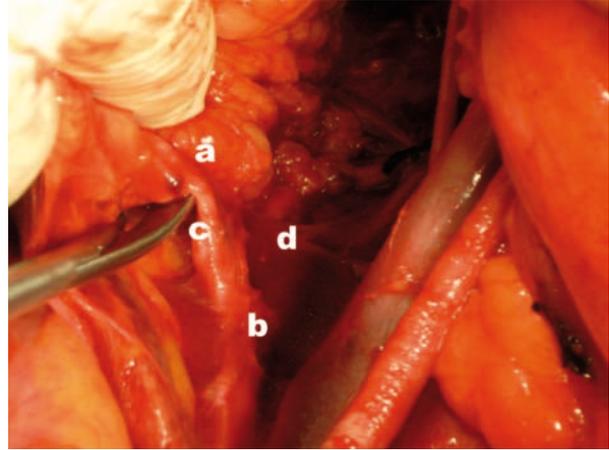
**Figura 6 bis.**

Observamos, que la disección de la fosa obturatriz **A.** nos facilita la disección de los vasos iliacos externos **B.** y de la pared pélvica, y se expone el tejido linfático retrocrustral **C.**



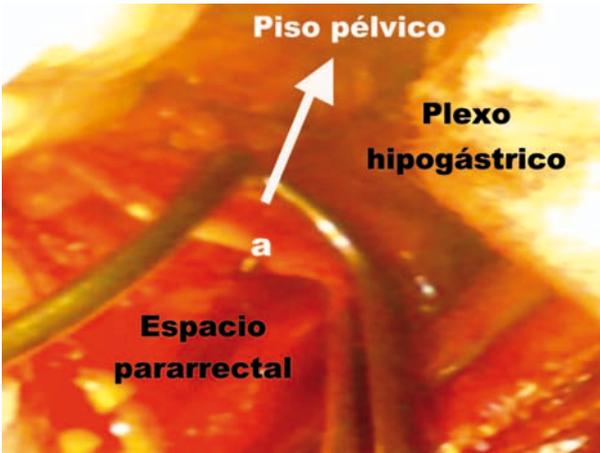
**Figura 7.**

Se observa la emergencia de la arteria vesical superior **A.** de la arteria hipogástrica **B.** para ingresar en el espacio para rectal **C.**, así como la disección del tejido ganglionar en la cara externa de la arteria hipogástrica **D.**



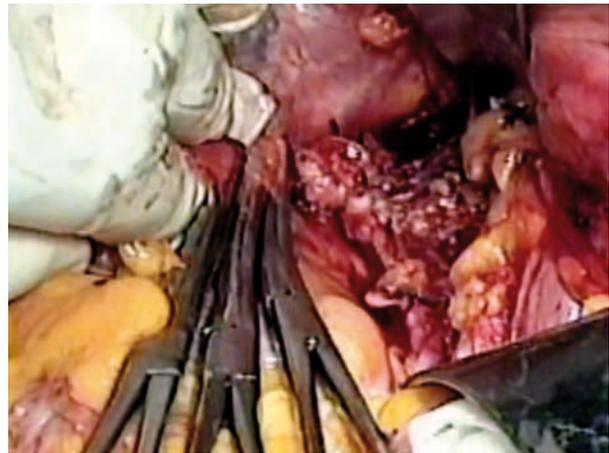
**Figura 8.**

Pinzamiento de arteria vesical superior **A.** y del plexo hipogástrico.



**Figura 8 bis.**

Se completa el pinzamiento y ligadura del plexo hipogástrico.



dicho pinzamiento se debe hacer a 2 cm de la emergencia de la arteria hipogástrica, se completa en tres pasos en general el pinzamiento del plexo hasta llegar al piso pélvico (**Figura 8 y 8 bis**).

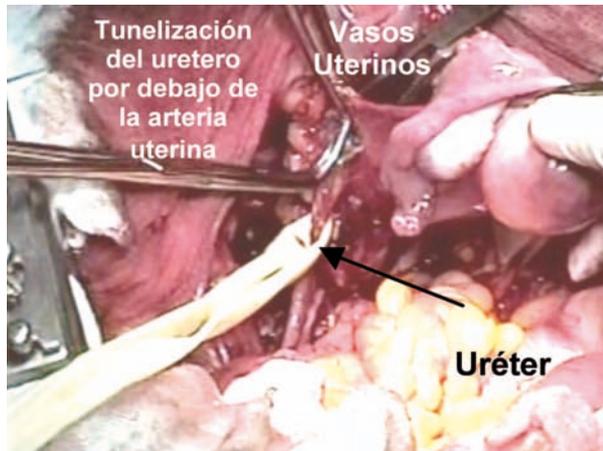
**8.** A continuación se realiza la disección de los tabiques vesíco-vaginal con las tijeras y recto vaginal con disección roma. Proseguimos con la sección y ligadura de los ligamentos úteros sacros hasta el piso pélvico para

facilitar la liberación del cuerpo uterino hacia la superficie de la herida quirúrgica y la tunelización del uréter y su disección.

**9.** El cuarto punto clave de esta cirugía se basa en poder liberar el uréter a la altura del borde lateral del útero, a manera de dejar la mayor cantidad de peritoneo a su alrededor. La tunelización del uréter (**Figura 9**) se lleva a cabo con la disección, sección y ligadura de los vasos

**Figura 9.**

Con una pinza de Mixer fina se tuneliza el uréter por debajo de los vasos uterinos, donde estos últimos se pinzan y ligan. Se refiere el uréter con un *Penrose*.



**Figura 11.**

Pieza operatoria producto de la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica.

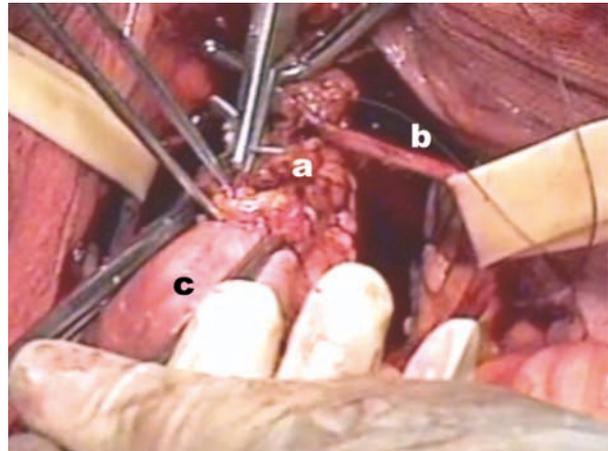


uterinos por encima de este; continuamos el túnel hasta 2 cm por debajo de las ligaduras.

**10.** Como quinto punto clave, se realiza el corte y separación del tejido paravesical no tan cercano a la vejiga junto con el tejido adiposo ganglionar disecado pasándolo por debajo del uréter y fijado con un punto al borde lateral del cuerpo uterino y así extirpar en UN SOLO BLOQUE la pieza operatoria (**Figura 10**).

**Figura 10.**

Unión del tejido parametrial **A**, por debajo del uréter **B**, al borde lateral del útero **C**.



**11.** Por último, se realiza la separación de la vejiga lateralmente del borde vaginal para seccionar posteriormente la vagina en una distancia de 4 cm a 5 cm y así obtener un margen adecuado. En la **Figura 11** se observa la pieza operatoria resultado de esta cirugía.

## ▷ CONCLUSIÓN

Como podrán observar, la técnica operatoria es complicada pero si se le pone especial atención a los puntos clave descrito, de acuerdo con la experiencia del autor, ésta se facilitara en cierta manera y se evitara complicaciones transoperatorias de cierta consideración.

## REFERENCIAS

1. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five clases of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology* 1974;44: 265-272.
2. Abu-Rustum NR, Hoskins WJ. Histerectomía Abdominal Radical. *Urg Clin North Am* 2001;81:815-828.
3. Disaia PJ, Creasman WT. Cáncer cervical invasor, en *Oncología Ginecológica clínica*, 6ta Ed. Elsevier Science, 2002; p. 55-111.
4. Berek JS, Hacker NF, et al, *Cervical Cancer*, en *Practical Gynecologic Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 395.
5. Shingleton HM, Thompson JD. Cáncer de cuello uterino, en: *Te Linde Ginecología Quirúrgica*, 8va. Ed. Editorial Médica Panamericana, 1998; p. 1437-1522.
6. Averette HE, Rodríguez M, Donato DM, et al. Radical Hysterectomiy, en Nyhus Lm, Baker RJ, Fischer JE, *Mastery of Surgery*, 3<sup>rd</sup> Ed. Little, Brown and Company, 1997; p. 1752-1764.
7. Horowitz IR, *Female Genital System*, en Wood WC, Skandalakis JE, *Anatomic Basis of Tumor Surgery*, Quality Medical Publishing, Inc. 1999; p. 681-727.
8. Barros P, *Atlas de operaciones Ginecológicas*, 2da. Ed, El Manual Moderno, 1983; p. 472-495.
9. Hirsch HA, Käser O, Ilké FA. *Atlas de Cirugía Ginecológica*, 5ta. Ed, Marban Libros, 1997; p. 332-357.

# Porocarcinoma eccrino. Informe de un caso y revisión de la bibliografía

## *Porocarcinoma eccrine. Case report and review of literature*

Luis Cruz-Benítez,<sup>1</sup> Cesar Luna-Rivero,<sup>2</sup> Rosa Morales-Ramos,<sup>3</sup> Miguel Arnoldo Farías-Alarcon,<sup>4</sup> Carlos Páez-Valencia,<sup>5</sup> Jorge Ramírez-Heredia.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El porocarcinoma eccrino es una neoplasia maligna que representa 0.005% a 0.01% de todos los tumores cutáneos. No tiene una etiología específica y se presenta por igual en ambos sexos. Topográficamente es más frecuente en extremidades pélvicas, a nivel de las rodillas.

**Objetivos:** Informar el caso de un porocarcinoma eccrino, neoplasia rara en nuestro medio y en el mundo. Realizar una revisión integral de la bibliografía.

**Presentación del caso:** Masculino de 49 años, con una lesión en tercio inferior de muslo cara anterior, de 20 años de evolución, la cual se maneja con resección de la misma en dos ocasiones por médico no oncólogo, hace 14 años y la última en enero 2010. La primera sin realización de estudio histopatológico y la reciente con informe de porocarcinoma originado de Poroma, con lesión en borde quirúrgico. Se le realizó una resección amplia con estudio histopatológico transoperatorio (26 marzo de 2010). Informe de la biopsia con márgenes quirúrgicos libres de lesión y un estudio histopatológico definitivo de ausencia de tumor residual. El informe de inmunohistoquímica demostró intensa reacción al antígeno de

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** The Porocarcinoma Eccrine is a malignancy that accounts for 0.005% to 0.01% of all skin tumors. No specific etiology and occurs equally in both sexes. Topographically is more common in pelvic limbs at the knees.

**Objective:** To report the case of Eccrine Porocarcinoma, which is a rare neoplasm in our country and the world as well as perform a comprehensive review of the literature of the subject.

**Clinic case presentation:** Male; 49 years old, with a strained lower third of anterior thigh of 20 years of evolution, which is managed with resection of the same doctor twice for no oncologist, 14 years ago and the last in January 2010. The first without conducting histopathology and the last to report originated from Poroma porocarcinoma with injury in surgical margin. It submitted the March 26, 2010 to a wide resection with intraoperative histopathological biopsy been reported surgical margins free of injury and definitive histopathology absence of residual tumor. The report shows intense immunohistochemical reaction to epithelial membrane antigen and cytokeratin. Appropriate courses with immediate postoperative currently under surveillance, with no evidence of recurrence.

**Discussion:** This is a rare malignancy, with reported only 250 cases. Hence the objective to disclose this condition, since the rarity

1Médico Residente 2º año. Cirugía Oncológica

2Médico Residente 3º año. Patología

3Médico Adscrito. Servicio de Cirugía Oncológica

4Jefe División de Padecimientos Neoplásicos

5Médico Adscrito Servicio de Patología

6Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Luis Cruz Benítez. Av. Félix Cuevas N° 540, Col. Del Valle. 03100. Benito Juárez, México, D. F. Teléfono: 5200 3505, 5200 5003, extensión: 14444. Correo electrónico: crubeluis@yahoo.com.mx, crubeluis@gmail.com.

membrana epitelial y citoqueratinas. Cursó con adecuada evolución posquirúrgica; actualmente en vigilancia, sin datos de recurrencia.

**Discusión:** Se trata de una neoplasia maligna rara, con reporte de menos de 300 casos. De ahí el objetivo de dar a conocer este padecimiento, ya que por la rareza de presentación, puede generar confusión diagnóstica con otras neoplasias: cáncer epidermoide, melanoma amelanótico, cáncer basocelular y queratosis seborreica, entre otros; por ello la importancia de tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica así como los conocimientos para su detección.

**Palabras clave:** Porocarcinoma, tumores cutáneos, neoplasia rara, resección amplia, México.

*of presentation can be confused with other neoplasms diagnosed as squamous cell carcinoma, amelanotic melanoma, basal cell cancer, among others, Seborrheic Keratosis, hence the importance of taking into account this possibility diagnosed and knowledge for their detection.*

**Keywords:** Porocarcinoma, skin tumors, rare neoplasm, wide resection, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El porocarcinoma ecrino es una lesión maligna rara de la piel que deriva de la porción ductal intradérmica de las glándulas sudoríparas ecrinas (acrosiringio). Se denomina epidermotrópico cuando células atípicas proliferan dentro de la epidermis con un patrón pagetoide. Es denominado también como: carcinoma ecrino, poro epitelioma, hidroacantoma simple maligno, poroma ecrino intraepidérmico maligno, poroma displásico, siringoacantoma maligno.<sup>1</sup> Menos de 300 casos se han informado en todo el mundo, desde que fue descrita por Pinkus y Mehregan en 1963.<sup>2</sup>

Afecta por igual a ambos sexos; 50% de los casos se presentan en extremidades pélvicas, de los cuales 40% son por debajo de las rodillas. Contrario a lo que sucede con otros tumores cutáneos, esta neoplasia tiene una presentación de sólo 5% en el área de la cabeza y cuello.<sup>3</sup> También se puede presentar en tronco, vulva, lecho ungual, extremidad superior. Se ha asociado a enfermedad de Paget extra mamaria, sarcoidosis, leucemia linfocítica crónica, anemia perniciosa, enfermedad de Hodgkin, exposición a radiación crónica ocupacional y traumas.<sup>4</sup>

Debido a la rareza, la etiología y la naturaleza de esta enfermedad se presenta un caso de porocarcinoma ecrino que se localizó en la rodilla izquierda y se realizó una revisión de la bibliografía internacional, para conocer las características clínicas, histológicas y opciones terapéuticas

## ▷ OBJETIVO

Describir el caso y el manejo de un paciente masculino con porocarcinoma ecrino; que al ser una neoplasia rara en nuestro medio y en el mundo, puede tener confusión diagnóstica con otras neoplasias cutáneas. Además, realizar una revisión integral de la bibliografía sobre el tema.

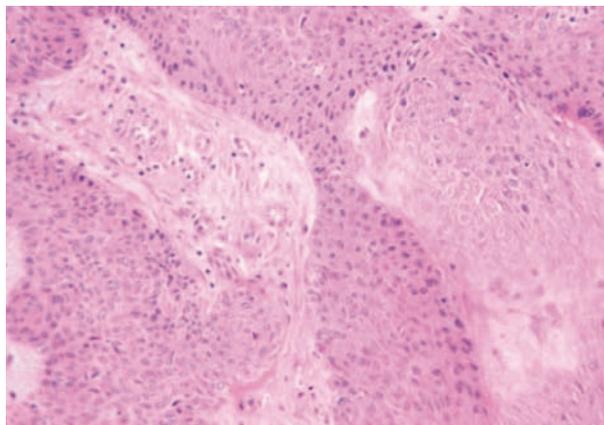
## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 49 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: Amigdalectomía a los cinco años de edad, apendicectomía a los 12. Resección de quiste de epidídimo en testículo derecho, con resultado de benignidad. Síndrome de Klinefelter diagnosticado hace 12 años.

Inició su padecimiento hace 20 años, al presentar una lesión asintomática de aspecto verrugoso de 1 cm, por arriba de rodilla izquierda, con aumento progresivo de tamaño. Refirió que por constante fricción con la ropa, presentó sangrado escaso, motivo por el que se le realizó resección hace 14 años, sin realización de estudio histopatológico. A los tres años de esta resección, presentó nuevo crecimiento progresivo, muy lento, sobre la cicatriz previa, sin sintomatología agregada; fue sometido a una segunda resección (15 de enero de 2010), y se envió la muestra a estudio histopatológico, que informó un porocarcinoma originado en Poroma, con tumor en lecho quirúrgico de resección (**Figura 1**). Todo esto fue

**Figura 1.**

En esta microfotografía se observa el componente neoplásico formado por células basaloides con notable pleomorfismo. (H&E 20x).



**Figura 2.**

Lesión en rodilla izquierda de aspecto violáceo, con lesiones satélites.



tratado en medio privado. Ante este resultado de la biopsia, y por presentar un nuevo crecimiento de la lesión en el sitio de la cicatriz, fue referido a nuestra unidad para su valoración.

Fue valorado por primera vez (17 de marzo de 2010) en la consulta externa de cirugía oncológica, refirió dolor de leve intensidad en el sitio de la lesión, con irradiación intermitente a muslo ipsilateral que no imposibilita la marcha y que cede con antiinflamatorios no esteroideos. Durante la exploración física se observó en tercio inferior de muslo, en su cara anterior, una lesión central de aspecto pigmentado violáceo de 1.5 cm de diámetro, con bordes irregulares y tres lesiones satélites de 5 mm, además de una zona de infiltración perilesional de 3.5 cm de radio, con piel normal, de consistencia dura (**Figura 2**). No presentó disminución del arco de movilidad de la articulación; no se palparon adenopatías regionales y el resto de la exploración física no evidenció datos que agregar.

Se realizó la revisión de las laminillas externas y se corroboró el diagnóstico al informarse porocarcinoma bien diferenciado, invasor, con lesión en borde quirúrgico. Presentó una tomografía computarizada (TC) bilateral de rodilla del 16 marzo de 2010, en la que no hubo evidencia de lesión a los tejidos blandos u óseos.

Cuenta con la telerradiografía de tórax no mostró lesiones sugestivas de metástasis pulmonares; y los exámenes de laboratorio resultaron dentro de parámetros normales.

Debido a lesión tumoral en bordes quirúrgicos, se programó para resección amplia de la lesión el 26 marzo

2010 (**Figuras 3 y 4**). El resultado histopatológico transoperatorio refirió los bordes quirúrgicos libres de lesión y un resultado histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, con ausencia de tumor residual (**Figura 4**). El informe de inmunohistoquímica demostró intensa reacción al antígeno de membrana epitelial y citoqueratinas (**Figura 5**). El paciente cursó con adecuada evolución posquirúrgica. Actualmente se mantiene una vigilancia estrecha y no ha mostrado datos de recurrencia.

## ▷ DISCUSIÓN

El porocarcinoma ecrino, es un tumor infrecuente derivado del acrosiringio de las glándulas sudoríparas ecrinas. Según Mehregan y colaboradores, es epidermotropo cuando las células atípicas proliferan y se distribuyen dentro de la epidermis con un patrón pagetoide. Se estima una incidencia de 18 casos por 450 000 biopsias realizadas, pero hasta ahora no existen descritos más de 300 casos en la bibliografía mundial, desde su descripción en 1963 por Pinkus y Mehregan,<sup>5</sup> con series muy cortas de pacientes y sin llegar a conclusiones definitivas.<sup>6,7</sup> Afecta por lo general a personas mayores de 65 años, sin predominio de sexo. Su forma de presentación clásica es una placa verrugosa infiltrada o un nódulo, polipoide o pediculada, eritematosa y rara vez adquiere tonalidad parda, negra o ambas, simulando un melanoma, de presentación en los miembros inferiores. Se ulcera con frecuencia y en ocasiones sangra por traumatismos mínimos; por lo general, se trata de una lesión

**Figura 3.**

Resección amplia de lesión, con márgenes quirúrgicos de 3 cm.



**Figura 4.**

Márgenes quirúrgicos profundos de 1.5 cm durante la resección amplia.



única y la mayoría mide entre dos a cuatro centímetros, pero pueden alcanzar 10 cm.<sup>1</sup>

Se ubica en miembros inferiores en 50% a 60% de los casos; cabeza en 20%, miembros superiores 10% y tronco 6%.<sup>1,4</sup> Es infrecuente en palmas y plantas; que son áreas de mayor concentración de glándulas sudoríparas ecquinas.<sup>1</sup> Para la identificación histológica se tiene que establecer el diagnóstico diferencial en su fase intraepidérmica con el hidroacantoma simple, enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget. En la fase dérmica con hidroadenocarcinoma, tumor ductal dérmico y carcinoma Epidermoide.<sup>8</sup> Puede surgir a partir de un poroma ecrico benigno (18%).<sup>1</sup>

La histopatología típica es la proliferación intraepidérmica de células neoplásicas, en forma de nidos. Tienden a invadir dermis y ulcerar epidermis. Son células poligonales, basófilas o claras, de núcleo prominente, alto grado de mitosis, unidas por puentes intercelulares, con glucógeno y PAS positivas. La epidermis puede estar con acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. La inmunohistoquímica ayuda al diagnóstico diferencial. Hay positividad al antígeno carcinoembrionario (CEA), al antígeno epitelial de membrana (EMA), citoqueratina, amilofosforilasa y succínico deshidrogenasa.<sup>1,9</sup>

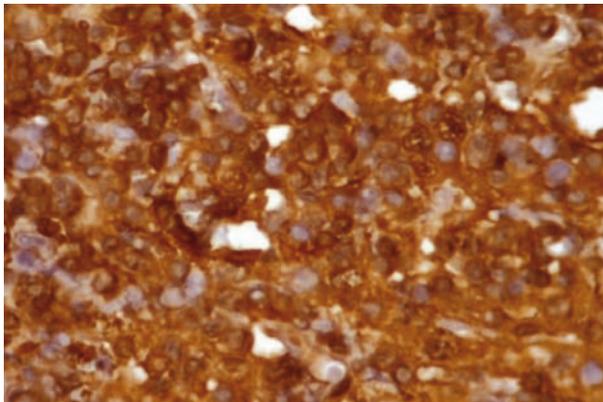
La expresión de p53 como marcador es controversial; ya que hay autores como Akalin y colaboradores, que señalan que tanto en poromas como porocarcinomas, su expresión es similar. Otro como Tateyama y colaboradores refieren que la mutación del p53 se correlaciona con los cambios atípicos encontrados en la progresión a

malignidad de un poroma a un Porocarcinoma.<sup>8</sup> Robson y colaboradores, en un estudio de 69 casos, describieron factores de mal pronóstico: células con más de 14 mitosis por campo de alto poder, con invasión linfovascular y profundidad mayor de 7 mm; y que evolucionan con un curso clínico más agresivo.<sup>9</sup> Pueden dar metástasis cutáneas, linfáticas o viscerales en pulmón, retro peritoneo, huesos largos, mama, vejiga, peritoneo, pericardio, ovario e hígado.<sup>1</sup>

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica amplia, con cirugía micrográfica de Mohs; con tasas de curación de 70% a 80% de los casos. Con una tasa de recurrencia de 17% a 30%; diseminación linfática de 19% a 50% y metástasis distantes en 9% a 33%.<sup>2</sup> El intervalo de tiempo en el que existen posibilidades elevadas de desarrollar adenopatías loco regionales se encuentra dentro de los primeros seis meses posterior a la realización de la resección; pero el papel de la linfadenectomía profiláctica es discutible a pesar de las elevadas posibilidades de metástasis loco-regionales o a distancia.<sup>6</sup> Es difícil evaluar la eficacia de otras modalidades terapéuticas comparada con la resección amplia, ya que no han sido evaluadas sistemáticamente. Existen otras modalidades terapéuticas como hipertermia más radioterapia superficial, inmunoterapia con interferón-alfa asociado o no a interleucina-2. Además de quimioterapia en porocarcinoma metastásico a base de metotrexate, cisplatino, adriamicina, bleomicina o isotretinoína, que en general no dan buenos resultados.<sup>1,3,4</sup> Hay informes de casos aislados de buena respuesta clínica y radiológica al docetaxel en casos de porocarcinoma

**Figura 5.**

Técnica de inmunohistoquímica para antígeno de membrana epitelial que demuestra intensa inmunorreacción en elementos neoplásicos. (IHQ, AME 40x).



metastásico a mama.<sup>10</sup> Así como al uso de interferón alfa durante nueve meses para detener la progresión del tumor.<sup>11</sup> En general se ha comprobado una alta resistencia a múltiples agentes quimioterapéuticos y al uso de radioterapia en casos de porocarcinoma metastásico.<sup>12</sup> La radioterapia adyuvante posoperatoria en caso de factores de mal pronóstico puede ser utilizada;<sup>2,9</sup> sin embargo generalmente se utiliza para cuidados paliativos ya que la respuesta es parcial.<sup>4</sup>

En México, sólo se han informado casos de poromas benignos, sin informe de porocarcinomas; por lo que la frecuencia de estos es muy rara en nuestro país.<sup>13</sup>

#### ▷ CONCLUSIONES

Este caso cobra relevancia ya que, por ser el único en su tipo informado en nuestra unidad y en nuestro país; nos

sugiere una rara presentación en nuestro medio concorde a lo referido a la literatura internacional. No obstante debemos tenerlo presente al momento de la práctica clínica, ya que podría pasar desapercibido al no hacer un adecuado diagnóstico diferencial con las neoplasias que lo asemejan.

Tomando en cuenta lo referente a la incidencia, la presentación clínica, las características histopatológicas así como la forma de tratamiento que se describieron en el informe del caso; estas tienen similitud respecto a lo que está señalado en la bibliografía mundial.

#### REFERENCIAS

1. Sergio GC, Ignacio DC, Roberto G, Gastón C. Porocarcinoma ecrino epidérmico. *Dermatol Argent* 2004;10(2):104-108.
2. Ning CC, Kun BT, Kaohsiung. Eccrine Porocarcinoma of the auricle: a case report. *J Med Sci* 2009;25:401-4.
3. Fabiane AMB, Maira MM, Carlos ASB, Ezio Augusto AF. Eccrine Porocarcinoma: report of four cases and literature review. *An Bras Dermatol* 2009;84:519-23.
4. Clarence WB, Lady CD. Porocarcinoma Ecrino. *Dermatologic Therapy* 2008;25:591-598.
5. Pinkus H, Mehregan A. Epidemotrophic Eccrine carcinoma: a case combining features of Eccrine poroma and Paget's dermatosis. *Arch Dermatol* 1963;88:597-607.
6. Lozano J, Andueza J, Valcayo A. Porocarcinoma Ecrino: un tumor cutáneo infrecuente con alta incidencia en Navarra. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.cfinavarra.es/salud/d/anotes/textos/>.
7. Buestán CA, Moreno VS, Garzón AE. Porocarcinoma Ecrino: presentación de un caso. *Dermatol Ecuat* 2007;4(1):101-103. Al-Ahwal. Sawan AS, Zimmo SK. Malignant Eccrine poroma. *Saudi Med J* 2005;26(5):859-61.
8. Sanz ME, Herrera E, Arias SJ. Porocarcinoma Ecrino en una paciente embarazada. *Folia Dermatol. Peru* 2007;18(2):89-92.
9. Robson A, Greene J, Ansari N. Eccrine porocarcinoma (malignant Eccrine poroma): a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:272-4.
10. Plunkett TA, Hanby AM. Metastatic Eccrine porocarcinoma: response to docetaxel (Taxotere) chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:411-414.
11. Huet P, Dandurand M, Pignodel C. Metastasizing Eccrine porocarcinoma: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(5 pt2): 860-4.
12. Al-Ahwal. Sawan AS, Zimmo SK. *Malignant Eccrine poroma*. *Saudi Med J* 2005; 26(5):859-61.
13. Lacy RM, Vega E, Domínguez L. Poroma: estudio clínico-patológico de 45 casos. *Med Cutan Iber Lat Am*;31:17-22.

# Adenocarcinoma de la glándula de Bartolino: informe de caso

## *Bartholin's gland adenocarcinoma: case report*

Heenry Luis Dávila-Gómez,<sup>1</sup> Maribel Rodríguez-Matos,<sup>2</sup> Jorge Felipe Montero-León,<sup>3</sup> José Moisés-Águila,<sup>4</sup> Oscar Esquivel-Díaz,<sup>5</sup> Iván Baigorriá-Ortega.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

Las enfermedades malignas de la vulva son poco frecuentes en la oncología ginecológica, con una incidencia global de 3% a 5% de todos los casos de cáncer ginecológicos. El cáncer de la glándula de Bartolino representa sólo 15% de los cánceres vulvares y el adenocarcinoma es una forma rara de presentación de la malignidad de esta glándula. Es más común en mujeres mayores de 60 años, asociado a infecciones virales locales, inmunodeficiencia y tabaquismo. Su sintomatología es imprecisa en parte de los casos y el diagnóstico tardío, siendo la escisión tumoral incompleta en muchos casos, siendo necesario radio-quimioterapia adyuvante. Se presenta un caso de adenocarcinoma de Bartolino diagnosticado en el

### ▷ ABSTRACT

*The malignant diseases of the vulva are infrequently in the Gynaecological Oncology, with global incidence about 3-5% of all gynaecology cancer cases. The Bartholin's gland cancer represents only 15% of vulvar cancers and the adenocarcinoma is a rarer form of presentation of the malignity of this gland. This illness is more common into older women, associated with viral diseases, immunodeficiency and smoke. Its signs and symptoms are imprecise in several cases and the diagnosis isn't early. For that reason, the complete excision is incomplete in many cases and the adjuvant radio-chemotherapy is necessary. A Bartholin's adenocarcinoma case is present, admitted in "Baire' Hero" Hospital of Young Island (Cuba) in November, 2009, with survival of only two months.*

1Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médico Especialista en Medicina General e Integral. Asistente. Master en Atención Integral a la Mujer. Hospital Héroes del Baire. Isla de la Juventud, Cuba

2Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médico Especialista en Medicina General e Integral. Instructor. Master en Urgencias Médicas. Hospital Héroes del Baire. Isla de la Juventud, Cuba

3Especialista de I Grado en Cirugía General. Diplomado en Ginecología Oncológica. Asistente de Oncología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

4Médico Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Héroes del Baire. Isla de la Juventud, Cuba

5Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médico Especialista en Medicina General e Integral. Instructor. Hospital Héroes del Baire. Isla de la Juventud, Cuba

6Especialista en Cirugía General. Médico Especialista en Medicina General e Integral. Hospital Héroes del Baire. Isla de la Juventud, Cuba

*Correspondencia:* Dr. Heenry Luis Dávila Gómez. Calle 24 N° 5508 altos entre 55 y 57. Nueva Gerona. Isla de la Juventud. Cuba. 25100. Teléfono: (53)46 32-6729. *Correo electrónico:* heenry@ijv.sld.cu

servicio de Ginecología del Hospital Héroes del Baire de la Isla de la Juventud (Cuba) en noviembre de 2009, con una sobrevida de sólo dos meses.

**Palabras claves:** Adenocarcinoma, Bartolino, supervivencia, Cuba.

**Keywords:** Adenocarcinoma, Bartholin's gland, survival, Cuba.

## ▷ INTRODUCCIÓN

Al carcinoma de la vulva le corresponde 4% de todos los cánceres femeninos del tracto genital inferior y su incidencia es inferior a los del útero y ovario pero superior al de trompa y vagina. En los Estados Unidos de América, representa 0.3% de todos los cánceres en la mujer y de 3% a 5% de los cánceres del aparato ginecológico, con una edad media al debut de 67 años.<sup>1</sup>

En la última década su incidencia ha aumentado, según los informes del *Annual Report*.<sup>2</sup> Este crecimiento en la incidencia parece estar en relación con el aumento del promedio de vida de la mujer pues de forma global se evidencia que en la mujer post-menopáusica la incidencia puede duplicarse respecto a la edad reproductiva.<sup>3</sup> Sin embargo, se observa un desplazamiento del promedio de casos hacia edades más tempranas, motivado por el aumento de la prevalencia del papiloma virus humano (HPV).<sup>4,5</sup> Otros factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer de vulva son las infecciones virales ginecológicas, destacando el virus del herpes simple, el aumento del número de compañeros sexuales, uso de corticoides y drogas inmunosupresoras, el tabaquismo y algunas enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.<sup>6</sup> Igualmente, las hijas de pacientes que han recibido tratamiento de dietilelbestrol tienen un riesgo incrementado de padecer un cáncer de vulva o vagina, especialmente de células claras.<sup>7</sup>

Las glándulas de Bartolino forman parte del aparato glandular del segmento genital inferior, siendo asiento de lesiones malignas en casos muy excepcionales. Se le atribuye su descubrimiento a Caspar Bartholin (1655-1738), aunque tardaron muchos años para que se hiciera la primera descripción de un cáncer local.<sup>8</sup>

El adenocarcinoma primario más importante de la vulva es el que surge en las glándulas de Bartolino, a pesar de ser una afección muy rara. Este tumor puede insertarse en otras glándulas de la piel adyacentes o en la misma

vulva, incluyendo las glándulas sudoríparas y las glándulas de Skene.<sup>9,10</sup>

El cáncer de la glándula de Bartolino representa entre 1% a 2% de todas las neoplasias malignas de la vulva, constituyendo toda una rareza, incluso en algunos casos no queda claro su origen en los cortes histológicos. En tal sentido, se han establecido algunos criterios para plantear el diagnóstico de una malignidad primaria a este nivel, como son: una posición anatómica consistente con un tumor de Bartolino, piel subyacente intacta, áreas de transición aparente entre los elementos normales y neoplásicos, compromete áreas de la glándula de Bartolino con un origen histológico compatible con la glándula y la no evidencia de cualquier otro tumor primario.<sup>11</sup> Entre los principales tumores malignos de la glándula de Bartolino están los adenocarcinomas y los carcinomas escamosos, pero el primero ocupa 80% de los tumores primarios de este sitio. Otros, como el carcinoma quístico adenoideo, se encuentran en 15% de todos los tumores de esta glándula.<sup>12</sup> Menos frecuente es el carcinoma adenoescamoso y el carcinoma de células transicionales.<sup>13</sup>

El carcinoma de la glándula de Bartolino suele aparecer en mujeres de edad avanzada y es raro en aquellas por debajo de los 50 años de edad. Si después de drenar un quiste de la glándula de Bartolino, persiste una masa indurada, la extirpación de la glándula está indicada, aunque una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) puede ayudar a corroborar el diagnóstico.<sup>14</sup>

Los carcinomas dentro de la glándula de Bartolino generalmente son tumores sólidos y, a menudo, con infiltración profunda de los tejidos. Diversas variedades de tipos histológicos de adenocarcinomas se han encontrado en las glándulas: mucinosos, papilares, mucoepidermal y de células transicionales.<sup>15</sup>

El adenocarcinoma de la glándula de Bartolino es reactivo al antígeno carcinoembrionario. Una característica del adenocarcinoma es que se reconoce la transición del tumor al tejido glandular. Este tumor es de difícil

diagnóstico en su etapa temprana por estar situado en la profundidad de la glándula. Cuando se realiza el diagnóstico, ya se han invadido los ganglios inguino-femorales.<sup>16</sup>

El carcinoma de la glándula de Bartolino ha sido tratado tradicionalmente por vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal y pélvica; sin embargo, las metástasis ganglionares pélvicas son raras si no están infiltrados los ganglios inguinales superficiales centinelas y, la linfadenectomía pélvica de rutina no está justificada.<sup>17</sup>

Por lo inusual que resultan las patologías malignas de esta glándula se presenta un caso de adenocarcinoma de la glándula de Bartolino, diagnosticado en el servicio de Ginecología del Hospital Héroes del Baire de la Isla de la Juventud, en Cuba.

### ▷ CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años de edad con antecedentes de microesferocitosis hereditaria (esplenectomizada) e hipertensión arterial. Historia obstétrica: G<sub>3</sub>P<sub>2</sub> (eutócicos) A<sub>1</sub> (provocado); IVSA a los 18 años, no había usado anticonceptivos hormonales ni dispositivos intrauterinos y con todas sus citologías orgánicas actualizadas y negativas. En octubre de 2009 fue valorada en el servicio de Ginecología del Hospital Héroes del Baire de la Isla de la Juventud (Cuba) por una tumefacción dolorosa de la región vulvar del lado izquierdo, siendo interpretada como una bartolinitis para lo cual llevó tratamiento antiinflamatorio, antibióticos y medidas locales, a pesar de lo cual no se observó mejoría clínica evidente al cabo de 21 días, siendo entonces re-evaluada. Para esta nueva consulta, la tumefacción no había aumentado de tamaño, el rubor local había disminuido pero el dolor se había acrecentado y la consistencia era algo más firme, a lo cual se sumaba toma del estado general desde hacía alrededor de una semana y marcada dificultad para la marcha, por impotencia funcional de la porción proximal del miembro inferior izquierdo.

En ese momento, al examen físico se apreció:

- Región vulvar: aumento de volumen localizado a nivel del labio mayor izquierdo, de  $\pm 7$  cm de diámetro mayor que se extiende hasta casi la mitad posterior de ese labio y adherida a planos profundos, de consistente firme, dolorosa a la palpación. Se palpan múltiples adenopatías pequeñas en región inguinal izquierda, de consistencia firme y poco móvil (**Figura 1**).
- Examen con espéculo: no alteraciones a nivel de la pared de vagina, no leucorrea, cuello de múltipara, posterior de  $\pm 2$  cm de aspecto normal.
- Tacto vaginal: útero de forma, tamaño y consistencia normal, anexos no tactables.

**Figura 1.**

Tumoración del labio mayor izquierdo.



- Tacto rectal: parametrio derecho normal, parametrio izquierdo impresionaba acortado.

Se indican estudios de química sanguínea encontrando sólo una anemia moderada de 97 g/L y una velocidad de sedimentación globular de 112 mm/h. Perfil hepático y renal normales.

Rx de tórax, ultrasonido renal y de hemiabdomen superior sin alteraciones.

Rx pelvis ósea: osteolisis de la rama inferior del hueso isquion izquierdo, se visualiza asa en posición normal, no otras alteraciones (**Figura 2**).

Ultrasonido ginecológico: útero y anejos sin alteraciones, DIU en posición normal, se visualizan adenopatías paracervicales izquierdas.

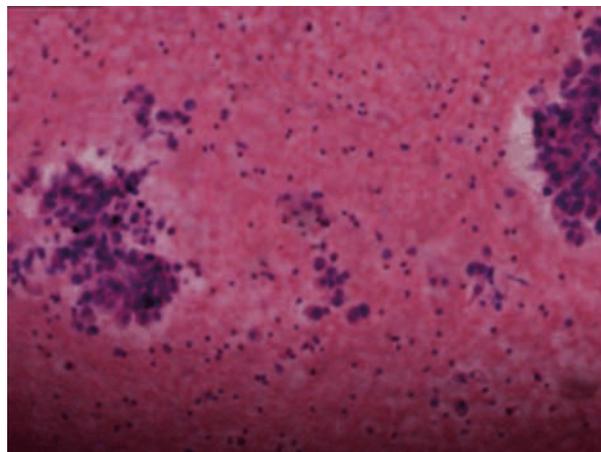
Se decidió realizar biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de las adenopatías y de la tumoración. El resultado de la BAAF del ganglio muestra un infiltrado inflamatorio con células atípicas que impresionan metastásicas (**Figura 3**). La BAAF del labio mayor izquierdo arroja como resultado un adenocarcinoma primario de la glándula de Bartolino (**Figura 4**).

Se valora el caso en el colectivo médico y en conjunto con Oncología se decide su remisión a la Consulta Central de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Donde a finales de noviembre de 2009 se confirmó el diagnóstico y se decidió comenzar tratamiento con radio-quimioterapia. La paciente falleció a mediados del mes de diciembre de 2009.

**Figura 2.**  
Osteólisis del isquion izquierdo.



**Figura 3.**  
Corte histológico de la metástasis ganglionar.



## ▷ DISCUSIÓN

Coincidente con la mayor parte de la bibliografía consultada con relación al tema, las enfermedades malignas de la vulva son afecciones pocos frecuentes de la práctica oncológica en Ginecología. Su incidencia global ronda 3% de todas las neoplasias ginecológicas.<sup>1,18</sup> Una búsqueda en MEDLINE sólo devuelve ocho artículos de *Adenocystic Carcinoma Bartholin*, los cuales representan 15% de las malignidades de la glándula de Bartolino y estas a su vez, 5% de los cánceres de vulva-vagina, de por sí infrecuentes.<sup>19</sup> Según el Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública para el año 2009,<sup>20</sup> la Isla de la Juventud con una población femenina de 42 655 habitantes, 12.9% de ellas por encima de los 60 años tiene una incidencia anual promedio en la última década de 47 casos de cáncer ginecológico, reportándose sólo tres casos de neoplasia malignas de la vulva, lo que representa 0.6% de estas neoplasias y una tasa de 0.7 casos por cada 10 mil mujeres. En las memorias de más de 30 años de historia en este servicio de Ginecología, es el primer caso de se presenta de un proceso anarco-proliferativo primario de la glándula de Bartolino.

Varios autores coinciden en plantear que la mayor incidencia de esta enfermedad se presenta por encima de los 60 años, aún cuando no resulte una exclusividad de la tercera edad.<sup>18, 21, 22</sup> La paciente que se presenta, si bien no superaba esta edad, si se encontraba bien cerca de

este valor, donde el efecto acumulativo de varios factores de riesgo se suma a la generalidad de limitada atención médica por tabúes y cuestiones sociales que es común encontrar a esta edad. Victoria y Ortiz publicaron un caso en 2006 de un caso con 37 años.<sup>1</sup> Vera y Prujá proponen la idea de que la precocidad de la afección está mediada por la presencia del HPV.<sup>22</sup>

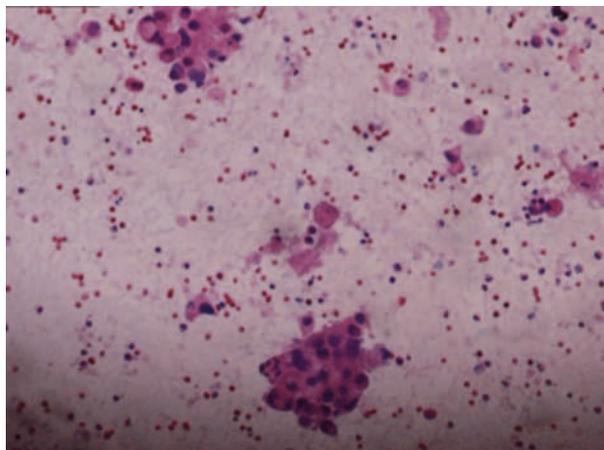
Si consideramos que aproximadamente 90% de los cánceres de la vulva son del tipo carcinoma escamoso, valoraremos cuan infrecuente resulta encontrar un melanoma, un carcinoma de células basales o el caso que nos ocupa, un adenocarcinoma.<sup>23</sup> A pesar de que 70% de los cáncer de vulva se asientan en los labios (sobre todo los labios mayores), el cáncer de Bartolino es excepcional.<sup>21</sup>

Debido a su localización profunda en la vulva, las malignidades de la glándula de Bartolino tienden a invadir la fosa isquiorrectal, metastatizar estructuras anorrectales o las ramas del pubis, sin llegar incluso a “erosionar” la piel subyacente. Por tal motivo, la escisión radical con un adecuado margen oncológico es realmente difícil en estos cánceres de Bartolino, mucho más cuando el diagnóstico muchas veces se hace de forma tardía.<sup>22</sup>

Este elemento es especialmente relevante en el caso que se presenta pues a pesar de lo profundo que resultó la extensión tumoral hasta el punto de producir la osteólisis casi total de la rama inferior del isquion, la sintomatología siempre fue muy imprecisa hasta finales de su evolución, incluso haciéndose más notable la tumoración vulvar

**Figura 4.**

Adenocarcinoma de la glándula de Bartolino.



antes de que se hicieran patentes los efectos osteoarticulares del crecimiento tumoral.

En relación con la dificultad de obtener una adecuada resección local, Copeland y colaboradores manifestaron resultados alentadores en la evolución de estos casos con la administración de radioterapia pos-operatoria adyuvante. Esto es especialmente apropiado en la presencia de márgenes positivos, aunque por sí sola no sea capaz de controlar la enfermedad residual.<sup>10</sup>

A pesar de que algunos autores encuentren en su serie de casos el predominio de la diseminación ganglionar bilateral de los nódulos inguinales,<sup>24</sup> en este caso sólo se identificaron linfonodos positivos en el lado de la lesión. En el momento del diagnóstico, al igual que en el caso que nos ocupa, las metástasis de los linfonodos inguinales están presentes en alrededor de la mitad de los casos de carcinoma de Bartolino. Esta propensión a la toma linfática ha sido atribuida a lo tardío que resulta el diagnóstico en la mayoría de los casos, así como a los caracteres del drenaje linfático regional, como vía de diseminación principal de estas estructuras del segmento ginecológico inferior. Los patrones de diseminación linfática del cáncer de Bartolino son similares a los de otras malignidades de la vulva: primariamente a los linfonodos inguino-femorales ipsilaterales, como ocurrió en el caso que presentamos, por lo que a menos que el tumor esté localmente diseminado, la linfadenectomía inguinal ipsilateral es razonable. Como en otros cánceres vulvares, si se encuentran

nódulos positivos, la radioterapia inguinal y pélvica puede ser mayor garantía de la linfadenectomía.<sup>10,25</sup>

Las recurrencias locales, regionales y a distancia son comunes en el cáncer de la glándula de Bartolino, siendo las tasas de supervivencia inferior a las del carcinoma de vulva en general. Copeland y colaboradores informaron en una serie de 36 pacientes con este cáncer una recurrencia de 17% en las pacientes tratadas con hemivulvectomía (con o sin radioterapia) y 21% en las pacientes tratadas con vulvectomía radical.<sup>10</sup>

Finalmente, la supervivencia de este caso fue muy distante de lo que refieren algunos autores, mediando sólo menos de dos meses entre el diagnóstico en etapa III según la clasificación de la FIGO<sup>17</sup> y el fallecimiento de la paciente. Para la enfermedad en la etapa I, la supervivencia de cinco años es aproximadamente 77%, para la enfermedad en etapas II y III, la supervivencia de cinco años es de 55% y 31% respectivamente. La supervivencia en cinco años para la etapa IV es rara.<sup>21</sup> Por otra parte, según Vera y Prujá, el hallazgo de adenopatías inguinales invadidas ensombrece considerablemente el pronóstico de estas pacientes, de manera que la supervivencia a los cinco años es de 90% en las pacientes con tumores operables y sin adenopatías, pero disminuye a 50% si los ganglios están invadidos.<sup>22</sup>

**Nota del Autor:** En el momento de tomarse las fotografías, ello fue aprobado por la paciente para la publicación de las mismas, con fines de investigación.

## REFERENCIAS

1. Victoria C, Ortiz F, Durán F, Mata B, Martínez G, De Sus J, Sebastián J. Adenocarcinoma primario de vulva. A propósito de un caso. *Semergen* 2006;25: 28-29.
2. Green TH, Ulfelder H, Meigs JV. Epidermoid carcinoma of the vulva: An analysis of 238 cases. Part I and II *Am J Obstet Gynecol* 1958;73:834.
3. Mabuci K, Bross DS, Kessler DH. Epidemiology of cancer of the vulva. A case control study. *Cancer* 1985;55:1843.
4. Newcomb PA, Weiss NS, Daling JR. Incidence of vulvar carcinoma in relation of menstrual reproductive, and medical factors. *INCI* 1984;73: 391.
5. Kaufman RH, Dreesman GR, Burke J. Herpes virus-induced antigens in squamous cell carcinoma in situ of the vulva. *N Engl J Med* 1981;305:483.
6. Friedrich R, Schaefer P, Krauer F. Intra-epithelial neoplasia of the vulva and smoking. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1992;32:92.
7. Egan ME, Lipsky M. Diagnosis of vaginitis. *American Family Physician* 2000;62: 1095-104.
8. Meseguer García P, Roca Estellés MJ. Histología para patólogos. (Disponible on-line: <http://www.rediris.es/list/info/patologia.html>) Citado: 08/07/2007.
9. Taylor TN, Lacey CG, Shuman NA. Adenocarcinoma of Skene's duct associated with a systemic coagulopathy. *Gynecol Oncol* 1985;22:250.
10. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT. Vulvar sweat gland carcinoma. *Arch Pathol Lab* 1985;109:43.
11. Hoffman M. Malignancies of the Vulva. In: Te Linde's Operative Gynecology. 9th Edition, 2007. Lippincott Williams & Wilkins United States of America; p.1617-81.
12. Cho D, Buscena J, Rosenhein NB. Primary breast cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985;66:79.
13. Anaf V, Buxant F, Rodesch F. Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland: what is the optimal approach? *Eur J Surg Oncol* 1999;25:406.

14. Imachi M, Tsukamoto N, Shigematsu T. Cytologic diagnosis of primary adenocarcinoma of Bartholin's gland. A case report. *Acta Cytol* 1992;36:167.
15. Ohno T, Nakano T, Abe A. Mucinous adenocarcinoma of Bartholin gland treated with radiation therapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:226.
16. Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 67:194.
17. Pérez M. Ginecología Oncológica Pelviana. Primera Parte. 1ª Edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
18. Wilkinson EJ, Stone IK. Atlas of vulvar disease, 1995. Williams & Wilkins Ed. Baltimore, United States of America;16(101):33-35.
19. Velarde D. Carcinoma Adenoquístico de Glándula de Bartolino. (Disponible on-line: <http://www.opolanco.es/Apat/Boletin13/histmama.htm>) Citado: 29/07/2009.
20. Dirección Nacional de Estadística/Ministerio de Salud Pública de Cuba DNE/MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: DNE/MINSAP; 2009.
21. Vapiwala N, Shinohara ET. Cáncer vulvar. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, 2008 (Disponible on-line: <http://es.oncolink.org/types/section.cfm?c=3&s=21>) Citado 23/02/2008.
22. Vera R, Prujá E, Marcos M, et al. Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico (Disponible on-line: [http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/suple24\\_1.html](http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/suple24_1.html)). Citado 28/08/2010.
23. Aduay A, Salinas H, Naranjo B, Retamales B. Quistes vaginales. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:252-8.
24. Courtney M, Townsend J, Kenneth L, Mattox B. Sabiston Textbook of Surgery, 17th Ed, 2007. Elsevier, United States of America; p. 1853-8.
25. World Health Organization Report 2009. Composiciones y métodos para modular la actividad de p300. (Disponible on-line: <http://www.wipo.int/patents/cope/search/en/search.jsf>) Citado 29/08/10