

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10, NÚM. 4, JULIO-AGOSTO 2011

ISSN: 1665-9201

Pregunta con o sin respuesta: En el tratamiento de cáncer de mama metastásico, ¿es suficiente para indicar una droga o una combinación antineoplásica el incrementar el intervalo libre de progresión?

Cáncer de piel no melanoma manejado con braquiterapia superficial de alta tasa de dosis comparando molde y Leipzig

Factores pronósticos de mortalidad en cáncer de pene

El impacto de la movilidad aritenoidea en el estado ganglionar en cáncer de laringe

Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cérvico-uterino; experiencia en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México

Genes de proliferación y apoptosis como factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama: hacia una medicina personalizada

Xerostomía

Tumor del estroma gonadal; revisión de la bibliografía

Desorden linfoproliferativo CD20 negativo postrasplante hepático en remisión completa con rituximab

Hemorragia digestiva baja como presentación de una invaginación íleo-cólica por una neoplasia



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías
Presidente

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Sandra Sánchez Félix
Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Consejeros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Roy

Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,

D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

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

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipán, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Julio - Agosto 2011, Vol. 10, Núm. 4

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

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

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

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

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología molecular

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cabeza y cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARIA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Coordinador de Consensos

DRA. ARGELIA LARA SOLARES

Cuidados paliativos

DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO

Editora Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. ANGÉLICA HERNÁNDEZ GUERRERO

Endoscopia

DR. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Fármaco-vigilancia

DRA. SILVIA VIDAL

Genética

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Ginecología

DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR

Inmunología

DR. LUIS MEILLON

Leucemias agudas y crónicas

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y estadística

DR. JORGE VELA

Mieloma Múltiple

DRA. VANESA FUCHS

Nutrición

DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Piel y melanoma

DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. HEYNAR DE JESUS PÉREZ VILLANUEVA

Radio-oncología Pediátrica

DR. CUAUHTÉMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Relaciones Públicas

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Sesiones académicas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía computarizada

DR. JAVIER KELLY GARCÍA

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

Tumores mamaríos

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

Tumores neuroendocrinos

DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorial

Question with or without answer: In the treatment of metastatic breast cancer: Is sufficient to indicate a drug or a combination, increase progression-free survival?

María Guadalupe Cervantes-Sánchez

Original articles

Non melanoma skin cancer treated with superficial brachytherapy (BQT) of high dose rate (HDR) with Leipzig or mould

Villavicencio-Queijeiro MA, et al.

Prognostic factors of mortality in cancer of penile

Jiménez-Ríos MA, et al.

Aritenoid movility impact in nodal status in laryngeal cancer

Gallegos-Hernández JF.

High Dose Rate Brachytherapy in Cervico-Uterine Cancer: Experience in the Department of Radio-Oncology from Hospital General de Mexico

Bautista-Hernández Y, et al.

Review articles

Proliferation and apoptosis genes as prognostic and predictive factors in breast cancer: towards personalized medicine

Maldonado-Martinez H, et al.

Contenido

Editorial

Pregunta con o sin respuesta: En el tratamiento de cáncer de mama metastásico, ¿es suficiente para indicar una droga o una combinación antineoplásica el incrementar el intervalo libre de progresión?

María Guadalupe Cervantes-Sánchez

Artículos originales

Cáncer de piel no melanoma manejado con braquiterapia superficial de alta tasa de dosis comparando molde y Leipzig

Villavicencio-Queijeiro MA, et al.

Factores pronósticos de mortalidad en cáncer de pene

Jiménez-Ríos MA, et al.

El impacto de la movilidad aritenoides en el estado ganglionar en cáncer de laringe

Gallegos-Hernández JF.

Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cérvico-uterino; experiencia en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México

Bautista-Hernández Y, et al.

Artículos de revisión

Genes de proliferación y apoptosis como factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama: hacia una medicina personalizada

Maldonado-Martinez H, et al.

Contents

Xerostomia González-Medina MA, et al.	222
Gonadal stromal tumor: Review of the literature Martínez-Madrigal M, et al.	230
Clinical case	
CD20 negative posttransplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation in complete remission with rituximab Rodríguez M, et al.	236
Low digestive hemorrhage as presenting of intestinal intussusception caused by a tumor García-García G, et al.	245

Contenido

Xerostomía <i>González-Medina MA, et al.</i>	222
Tumor del estroma gonadal; revisión de la bibliografía <i>Martínez-Madrigal M, et al.</i>	230
Caso clínico	
Desorden linfoproliferativo CD20 negativo postrasplante hepático en remisión completa con rituximab <i>Rodríguez M, et al.</i>	236
Hemorragia digestiva baja como presentación de una invaginación íleo-cólica por una neoplasia <i>García-García G, et al.</i>	245

Pregunta con o sin respuesta: En el tratamiento de cáncer de mama metastásico, ¿es suficiente para indicar una droga o una combinación antineoplásica el incrementar el intervalo libre de progresión?

Question with or without answer: In the treatment of metastatic breast cancer: Is sufficient to indicate a drug or a combination, increase progression-free survival?

María Guadalupe Cervantes-Sánchez

Hace 27 años, que iniciaba como médico de base en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (en aquellos tiempos, Centro Hospitalario 20 de Noviembre), la respuesta a esta pregunta seguramente hubiera sido un contundente **NO**, no es suficiente ya que nuestra meta más importante era que nuestras pacientes vivieran más. Desafortunadamente en aquella época, vivían pocos meses, especialmente con metástasis viscerales; de hecho no tengo en mi memoria alguna paciente con metástasis hepáticas que haya vivido más de un año, a comparación de éstos últimos años que al menos recuerdo seis con supervivencias mayor a tres años. ¿Por qué? En la década de los ochentas, los tratamientos con los que contábamos eran CMFy FAC, cuando progresaban a antraciclinas ¿qué hacíamos?; literalmente llorar junto con la paciente al no contar con drogas activas, nuestras segundas y terceras líneas eran tiotepa, mitomicina, incluso alkeran (seguramente un Oncólogo recientemente egresado que lea este editorial dirá: ¿qué es

eso?). Afortunadamente, en estos últimos 20 años hemos sido testigos de espectaculares cambios en el manejo del cáncer de mama metastásico, con una mayor comprensión en la biología molecular, perfil genético y evolución clínica, dando como resultado el conocimiento de factores pronósticos y predictivos, lo que produjo tratamientos personalizados. Para muestra basta un botón: al añadir a la quimioterapia drogas Anti Her 2, se ha logrado una mejoría en 22% en supervivencia global;¹ terapias endocrinas como los inhibidores de aromatasa también han logrado aumentarla supervivencia y por último el arsenal terapéutico de medicamentos de quimioterapia que hoy día es considerable y que ha modificado la supervivencia de nuestras pacientes, no sólo una o dos líneas, sino secuencias de hasta cuatro o cinco líneas (antraciclinas, taxanos, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, ixabepilona más o menos tratamientos Anti Her 2).² Con base en lo anterior, la supervivencia libre de progresión (SLP) constituye una variable, que a diferencia de la supervivencia

Jefe de Oncología Médica. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D. F.

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Cervantes-Sánchez. Durango 243-801. Col. Roma. C. P. 06700 Teléfono: 5511 5761. Correo electrónico: gpecervantess@hotmail.com

global (SG), no está influenciado por los tratamientos sucesivos posteriores a la progresión de la enfermedad. Actualmente contamos con otro concepto: la supervivencia pos-progresión (SPP). La SG constituye la suma de la SLP y la SPP. Está bien determinado que para un ensayo con ventaja en SLP con significación $p = 0.001$ y SPP de dos meses, la probabilidad de alcanzar beneficio en SG es mayor a 90%; mientras que, con la misma ganancia en SLP, un ensayo con SPP de 24 meses tiene menos de 20% de posibilidades de obtener beneficio en SG.³

Intentando responder a nuestra pregunta: resulta incuestionable que existe un incremento en la supervivencia global en las mujeres con CMM al compararse con cohortes históricas de las últimas décadas. Por lo tanto: sí, el intervalo libre de progresión es un adecuado parámetro

de eficacia para evaluar un agente o combinación en cáncer de mama metastásico. Sin embargo, si la combinación o el nuevo agente prolongan la supervivencia sin progresión, pero con riesgo de toxicidad importante, entonces la respuesta es no.

REFERENCIAS

1. Harris C, Ward L, Dobbins A, et al. The efficacy of HER 2 targeted in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *An Oncol* 2010;10:1-6.
2. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973.
3. Saad E, Katz A, Marc Buyse. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: A review of recent randomized clinical trials. *J Clinical Oncol* 2010;28:1958-1962.

Cáncer de piel no melanoma manejado con braquiterapia superficial de alta tasa de dosis comparando molde y Leipzig

Non melanoma skin cancer treated with superficial brachytherapy (BQT) of high dose rate (HDR) with Leipzig or mould

Michelle Aline Villavicencio-Queijeiro,¹ María Yicel Bautista-Hernández,¹ Montoya-Juan José Monterrubio,² Daniel Ruesga-Vásquez,² Pomponio José Luján-Castilla,³ Sonia Guadalupe Fuentes-Mariles,⁴ Tzanda Gabriela Márquez-Santana,⁴ Jorge Sebastián Salinas-González⁴

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de piel no melanoma (CPNM) ocupa en México una de las primeras cinco causas de muertes en hombres y mujeres en edad reproductiva.

Objetivo: Comparar el control local en el CPNM utilizando braquiterapia (BQT) superficial de alta tasa de dosis (HDR) con Leipzig o molde.

Métodos: Estudio retrospectivo con 70 pacientes portadores de CPNM del área de cabeza y cuello, manejados solo con BQT superficial HDR, en el departamento de BQT del servicio de Radioterapia del Hospital General de México, del uno de abril de 2005 al 31 de diciembre de 2009. Se dividió a los pacientes en cinco grupos no homogéneos (nariz, ojo, cara, mano y oído), un grupo de tres tenían más de dos lesiones por lo que se utilizaron los dos aplicadores molde y Leipzig, se analizaron como un grupo aparte. En todos los casos la dosis prescrita fue de 5064 cGy en 12 fracciones, tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) durante cuatro semanas. Para la

▷ ABSTRACT

Introduction: Non melanoma skin cancer is one of five causes of death in men and women in reproductive age in Mexico.

Objective: To compare the local control in CPNM with superficial brachytherapy (BQT) of high dose rate (HDR) with Leipzig or mold.

Methods: Retrospective research in 70 patients with CPNM in head and neck area, treated only with BQT, superficial HDR, in the BQT Department of the Radiotherapy Service in Hospital General de Mexico from April 1st 2005 to December 31st, 2009. Patients were divided into 5 non-homogenous groups (nose, eye, face, hand and ear). On one group, three of the patients had more than two injuries, so two mold and Leipzig applicators were used to treat them; the patients were analyzed on a separate group. In all the cases the prescribed dose was 5064 cGy in 12 fractions, 3 times a week (Monday, Wednesday and Friday) for 4 weeks. In the applicator's choice the type of surface was essential. In homogenous surfaces Leipzig applicators were used while in the inhomogeneous

1Médicos Adscritos al Departamento de Braquiterapia.

2Físicos Médicos adscritos al Departamento de Braquiterapia.

3Jefe de Radioterapia.

4Protesistas adscritos al servicio de prótesis maxilofacial. Hospital General de México.

Correspondencia: Dra. Michelle Aline Villavicencio-Queijeiro. Avenida 5 de Mayo 527-15. Col. Merced Gómez, Álvaro Obregón, 01600. México, D. F. Teléfono: 5593 0834.

Correo electrónico: michellealvq@hotmail.com

elección del aplicador se tomó en cuenta el tipo de superficie, en las homogéneas se aplicaron los Leipzig mientras que en las no homogéneas se eligió el molde para garantizar la prescripción de la dosis.

Resultados: Se encontró que en los cinco grupos el control local es similar con los dos tipos de aplicadores, excepto el conducto auditivo externo en las cuales la falla local se presenta hasta en 20%.

Conclusiones: En CPNM en el área de cabeza y cuello el control local es de más de 95% con el uso de la BQT superficial HDR, se debe tomar en cuenta el tipo de superficie a tratar al momento de elegir el tipo de aplicador (Leipzig o molde). El porcentaje de toxicidad tardía (hipopigmentación) fue 21.4% con Leipzig y 40% con el molde.

Palabras clave: Cáncer de piel no melanoma, braquiterapia superficial alta tasa de dosis, Leipzig, molde, México.

surface the mold applicator was chosen to guarantee the dose prescription.

Results: *It was found that in the 5 groups the local control is similar with the 2 types of applicators, except for the external ear canal in which the local failure is presented in up to 20%.*

Conclusion: *In CPNM head and neck area local control is up to 95% with the superficial brachytherapy (BQT) use of high doses rate (HDR). The surface type must be taken into account in the applicators choice (Leipzig or mould). The late toxicity percentage (hypopigmentation) was 21.4% with Leipzig and 40% with mould.*

Keywords: *Non melanoma skin cancer, superficial brachytherapy, high rate doses, Leipzig, mold, Mexico.*

► INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel se divide en dos grupos: melanoma y no melanoma (CPNM); ésta última entidad tiene una alta incidencia a nivel mundial y hasta 80% de las lesiones se localizan en la región cervicofacial.¹ En Estados Unidos su incidencia tiene niveles epidémicos de aproximadamente 900 000 a 1,200 000 nuevos casos por año. Con base en el registro histopatológico de neoplasias de 2000,² en México está entre las primeras cinco causas de muertes en hombres y en mujeres en edad reproductiva.

El CPNM³ se divide en dos tipos: epitelial y no epitelial. Del primero, los subtipos más comunes son: células basales (CCB) y células escamosas (CCE); entre los no epiteliales están los sarcomas (dermatofibrosarcoma *protuberans*, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, etc.) que tienen una baja incidencia. Para la población blanca de los Estados Unidos, el riesgo de desarrollar CCE es de

7% a 11% mientras que para el CCB de 28% a 33%, la mortalidad para el CPNM es de menor de 1%.¹

1. Carcinoma de células basales (CCB): Corresponde⁴ a 75% de todos los CPNM, 90% de las lesiones se localizan en el área de cabeza y cuello. Los siguientes son factores de riesgo para su desarrollo: edad entre 40 a 79 años, sexo masculino, dermatotipo I, radiación ultravioleta, hidrocarburos policíclicos, síndromes genéticos (xeroderma pigmentoso, síndrome de nevos de células basales y verrugas epidermodisplásticas). De los pacientes 30% a 40% desarrollarán una o más lesiones similares dentro de los siguientes 10 años.

Histopatología: Las principales variantes del CCB son el nodular, superficial, morfeiforme o esclerosante, infiltrativo, micronodular, metatípico o basoescamoso y algunos poco frecuentes como

ecrino, apócrino y trabecular. Cualquier variante histológica puede ser localmente agresiva y metastatizar, pero en especial el basoescamoso, morferiforme, infiltrante y micronodular tienen una mayor riesgo.

2. Carcinoma de células escamosas (CCE): Representa⁴ hasta 20%, siendo más frecuente en el oído y labio inferior, tiene predilección por población añosa, pero la población joven no es inmune a estas lesiones, la luz ultravioleta es la mayor causa de esta neoplasia, en especial en personas de piel delgada. La exposición durante la niñez y adolescencia a los rayos ultravioleta incrementa la probabilidad de desarrollarlo.

Histopatología: El espectro del CCE inicia con la queratosis actínica. La diferencia histológica entre la queratosis actínica y el carcinoma de células escamosas radica en que la primera es considerada como un precursor de CCE y se localiza en una parte de la epidermis, mientras que el carcinoma *in situ* ocupa todo el grosor de la epidermis, y el CCE invasivo penetra la membrana basal de la epidermis. Todas las lesiones tienen una pérdida de la maduración ordenada de la capa basal a la superficial, con las variaciones en el tamaño nuclear, forma y etapa; figuras mitóticas y multi-núcleos son acompañados frecuentemente por hiperqueratosis o paraqueratosis.

El CPNM se ha clasificado con base en el riesgo en alto y bajo, tomando en cuenta los siguientes criterios¹ (Tabla 1):

- Tamaño de la lesión
- Crecimiento rápido
- Recurrencia
- Presentación en la zona H
- Subtipos del CCE pobremente diferenciado con células en huso y del CCB morfeaforme y basoescamoso
- Invasión perineural

Para el tratamiento del CPNM se requiere de un equipo multidisciplinario (patólogo, cirujano oncólogo, plástico y reconstructivo, radio-oncólogo).

El objetivo fundamental de la cirugía^{1,5} es la resección en bloque de la lesión para erradicar la enfermedad, tomando en cuenta la preservación de la función y las secuelas cosméticas.¹

La naturaleza superficial de este tipo de lesiones las hace de fácil acceso para el diagnóstico y tratamiento. La radioterapia⁶ (RT) es una modalidad de tratamiento

Tabla 1.

Características del cáncer piel no melanósico.

Característica ¹	Células basales	Células escamosas
Tamaño de la lesión	Más de 2 cm	Más de 2 cm
Crecimiento rápido	Sí	Sí
Presentación zona H		
Subtipos	Pobremente diferenciado Células en huso	Basoescamoso Tipo morfeaforme

La zona H incluye canto medial, glabella, ala nasal, surco nasolabial, unión del labio con la columna región auricular, incluyendo trago y antitrigo.

Se consideran zonas de bajo riesgo⁵ las mejillas, frente, cuero cabelludo.

lógica en especial en el área de cabeza y cuello debido a su capacidad para lograr pocas alteraciones en los tejidos normales con excelentes resultados cosméticos, tomando en cuenta los siguientes parámetros: dosis total y por fracción, tipo de haz utilizado, uso de bolus, tamaño del campo.

La RT en el cáncer de piel se ha utilizado generalmente con rayos X de baja energía⁷ (90 kV o menos), electrones o aceleradores lineales, en algunos casos se puede utilizar la braquiterapia (BQT) de alta tasa de dosis (HDR) que es aquella en la cual se administra más de 12 Gy/hora. La BQT tiene las siguientes ventajas:⁸ administrar dosis muy altas alrededor del tumor con una adecuada protección del tejido normal, como consecuencia de caída rápida de la dosis a distancias muy cortas, con la ventaja de ciclos cortos de tratamiento,⁹ con distribuciones de dosis conformadas a la geometría de la lesión. La BQT⁷ puede ser utilizada como única modalidad de tratamiento para lesiones pequeñas del área de cabeza y cuello.

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Braquiterapia,⁷ se pueden tratar lesiones superficiales con moldes o prótesis

1. Superficiales (de menos de 0.5 cm de grosor/profundidad) con moldes como única modalidad o combinada con la radioterapia externa.
2. Moldes que puedan utilizarse en cuero cabelludo, cara, nariz, labio, mucosa bucal, antro maxilar, paladar duro, cavidad oral, canal auditivo externo y cavidad orbitaria posterior a la exenteración.
3. Se recomienda el uso de una dosis equivalente a cerca de 60 Gy de baja tasa de dosis (prescrita a 0.5 cm profundidad), se utiliza el modelo lineal cuadrático para la conversión. La dosis actual de

HDR por fracción y número de estas es variable (sitio de la lesión y volumen a tratar). La HDR se puede utilizar como incremento a la radioterapia externa después de 45 Gy – 50 Gy, en cuyo caso se reduce la dosis de equivalencia de HDR a 15 Gy – 30 Gy.

Una alternativa de tratamiento para estas lesiones pequeñas (menores a 3 cm) superficiales es el uso de aplicadores Leipzig¹⁰ como un accesorio del sistema microSelectronHDR. Estos aplicadores en forma de copa limitan la dosis de radiación al área requerida utilizando protecciones de tungsteno permitiendo tratar lesiones en piel. Están disponibles un grupo de seis aplicadores con diámetros internos de 1 cm, 2 cm, 3cm en los cuales la fuente de radiación tiene una orientación de forma paralela o perpendicular con respecto a la superficie de tratamiento. Los aplicadores están provistos de un capuchón protector de plástico que esta en contacto con la superficie, para reducir la dosis en la superficie de las paredes. Evans¹⁰ describió las características de las lesiones: diámetro menor de 25 mm, de superficie homogénea que permita el contacto del aplicador con la lesión de forma completa.

Después del descubrimiento del radio, se utilizaron los moldes de cera con radio o semillas de radón con excelentes resultados en el tratamiento del cáncer de piel. En 1989, Ashby¹¹ publicó una serie de 642 pacientes con CPNM tratados con moldes de cera y parafina con fuentes de Radón con 96.8% de control local y complicaciones a largo plazo en menos de 1%. El tratamiento con moldes¹² da una menor tasa de dosis de radiación continua en un número de días, comparado con los rayos X que consiste en exposiciones diarias de corta duración de alta intensidad.

▷ OBJETIVO

Comparar el control local en el CPNM en etapas I y II, utilizando dos técnicas diferentes de braquiterapia: superficial Leipzig y molde.

▷ MÉTODOS

Estudio retrospectivo, con el que se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron al departamento de BQT del servicio de Radioterapia del Hospital General de México, del uno de abril de 2005 al 31 de diciembre de 2009, con el diagnóstico de CPNM tratados solo con BQT superficial HDR con Leipzig o molde; se incluyó todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer, que fueron tratados sólo con BQT

superficial como única modalidad de RT y que tuvieran al menos un mes de seguimiento en la consulta externa. Se encontraron 75 casos, de los cuales se excluyeron cinco por corresponder a expedientes incompletos.

Se incluyeron 70 casos los cuales se clasificaron de acuerdo con la región anatómica del área de cabeza y cuello donde se localizó la lesión, de la siguiente forma (**Tabla 2**):

- Nariz: Se dividió en región central y lateral.
- Ojo: Divididos en párpado y canto (interno y externo).
- Cara: Con diferentes localizaciones.
- Oído, dedo y otros.

Se evaluó a todos los pacientes en el departamento de BQT por el médico radio-oncólogo, el maxilo-facial y el físico-médico, para elegir la mejor modalidad de tratamiento, se tomó en cuenta la localización de la lesión, la edad del paciente y las patologías asociadas, la factibilidad de acudir al tratamiento de forma prolongada, y en especial las características de la superficie a radiar, si era homogénea o inhomogénea, con diferencias de profundidad de más de 3 cm a 5 cm o lesiones localizadas en una pendiente (ala nasal, surco nasogeniano, canto interno-externo). Las características anteriores son importantes desde el punto de vista de la BQT ya que en lesiones inhomogéneas la distribución de la dosis es inadecuada y en cuyo caso el molde¹³ permite administrar una dosis homogénea en una superficie irregular. Se utilizó un esquema de 5064 cGy en 12 sesiones, dosis por sesión 422 cGy, los días lunes, miércoles y viernes por cuatro semanas consecutivas.

1. En las lesiones homogéneas menores de 2 cm se utilizó el aplicador Leipzig (lateral o frontal de 1 cm, 2 cm y 3 cm de diámetro interno) que permite distribución de la dosis adecuada con caída rápida de la dosis a corta distancia, lo que protege los tejidos sanos y limita los efectos secundarios. El cálculo de la dosis se realizó a 5 mm de profundidad (**Figura 1**).
2. Los moldes se emplearon en lesiones inhomogéneas; de éstos, el servicio de prótesis maxilofacial elaboró 28 empleando dos tipos de materiales: en 16 casos cera y parafina y en 12 acrílico autocurable, se toma la impresión en yeso del área a radiar, la cual se define como la lesión primaria con un margen de 1 cm a 1.5 cm en todas las direcciones. En función del tamaño del área a radiar, se decide el número de catéteres, los cuales se colocan de forma paralela con una separación entre ellos de 8 mm a 10 mm, para evitar el contacto directo de la fuente

Figura 1.

Braquiterapia superficial con Leipzig.



con la piel se deja una capa basal del material del molde que permite homogenizar la dosis en la superficie. Para el proceso de reconstrucción de cada uno de los moldes se utiliza un par de placas convencionales de rayos X (técnica isocéntrica, magnificación 1:1, DFI 100 cm). La reconstrucción se efectúa mediante la técnica, descripción de catéter y ángulo variable ($15^\circ \pm 5^\circ$ y $345^\circ \pm 5^\circ$) colocando los catéteres paralelos al eje longitudinal de la mesa. Para la prescripción y optimización de la dosis se empleó la técnica puntos de dosis colocados a $5 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ de cada catéter (**Figura 2**).

► RESULTADOS

Para poder realizar una comparación de cada una de las áreas radiadas se decidió separar los resultados por áreas, las cuales se describen a continuación:

Nariz: De las lesiones de la nariz son un total de 25 pacientes, 18 del grupo de Leipzig y siete de molde, la edad promedio fue de 68 años (32 a 100), en la **Tabla 3** se describen las características de los dos grupos.

En el grupo de Leipzig, dos pacientes tenían más de una lesión, una en nariz y la otra en un caso en el ojo y en el otro en el oído, estas fueron también tratadas con Leipzig. En este mismo grupo, de los pacientes tratados ninguno fue una recurrencia. Se encontró toxicidad

Tabla 2.

Clasificación de las lesiones de CPNM.

Tipo aplicador	Nariz	Ojo	Cara	Oído	Dedo	Otros*
Leipzig	18	16	5	2	1	0
Molde	7	7	5	5	1	3
Total	25	23	10	7	2	3

* Este grupo de pacientes tenía más de una lesión que requirió manejo con Leipzig y molde, en el análisis final del estudio se excluyó este grupo.

aguda en 17 pacientes (94.4%) que consistió en radioepitelitis húmeda entra la tercera y cuarta semana del tratamiento y la cual remitió al mes de concluido el tratamiento, sólo un paciente (5.5%) cursó sin toxicidad. El seguimiento promedio de este grupo es de 14 meses con un rango de uno a 50 meses. Durante el seguimiento se presenta un área de hipo pigmentación en el área radiada en cinco pacientes (27.7%).

Los pacientes con lesiones de nariz tratados con molde fueron siete, con edad promedio de 68 años (58 a 77), moda 76 años. En tres pacientes existía más de una lesión, dos casos en ojo y en uno en cara, también se trataron con moldes estas tres lesiones. El número promedio de catéteres empleados fue de siete, con rango de cuatro a ocho, con moda de cinco. La dosis se prescribió a 0.5 mm de profundidad, a las dosis establecidas. El seguimiento promedio es de ocho meses, con un rango de uno a 27 meses. En los siete casos (100%) desarrollaron radioepitelitis húmeda al término del tratamiento, en cinco de los casos (71%) durante el seguimiento se presenta una zona de hipo pigmentación en el área radiada.

Ojo: En el grupo de pacientes de lesiones en el ojo se incluyeron en total 23 pacientes, 16 en el grupo de Leipzig y siete en el de molde. En la **Tabla 4** se definen los criterios de los dos grupos. En este grupo de pacientes el servicio de prótesis maxilo facial realiza protectores oculares de forma personalizada, con las siguientes características una capa interna de plomo de 3 mm de grosor, cubierto con una capa de 1 mm de acrílico autocurable para proteger pupila y cristalino; previo a cada sesión se aplicaban dos gotas de anestésico tópico y posteriormente el protector ocular y el dispositivo elegido (Leipzig o molde). Para el grupo de lesiones del ojo tratadas con Leipzig, la edad promedio fue de 74 años (50 a 102), con una moda 83. De dos de las pacientes que no pudieron ser clasificadas fue por tratarse de lesiones recurrentes. Se

Figura 2.

Braquiterapia superficial con molde.



utilizaron los Leipzig laterales de 1 cm, 2 cm y 3 cm de diámetro, con la dosis establecida.

Se presentó toxicidad aguda de tipo radiodermitis húmeda en 15 pacientes (93%), en dos pacientes no se reportó toxicidad, el seguimiento promedio es de siete meses con un rango de uno a 32 meses, en este grupo se presenta en tres casos hipo pigmentación durante el seguimiento.

En el grupo de pacientes tratados con molde por lesión en ojo, se incluyeron siete con edad promedio de 69 años (54 a 88), moda 73 años. En este grupo todos los pacientes tenían una sola lesión. Se realizaron moldes de cera y parafina con un promedio de catéteres de ocho, con un rango de cuatro a 11, moda cuatro, calculados a profundidad de 0.5 mm. En siete pacientes 100%, presentaron radioepitelitis húmeda y conjuntivitis, la cual fue tratada con medidas sintomáticas, cursando con resolución del cuadro en promedio a las seis a ocho semanas de terminado el tratamiento.

Cara: En este grupo se realizó una división de las lesiones localizándolas en: labio superior, mejilla, región malar, mentón, región supraciliar y cuero cabelludo. Se trataron cinco con Leipzig y cinco con molde. En la **Tabla 5** se muestran las características de ambos grupos.

El grupo de pacientes tratados con Leipzig se integró con tres mujeres (60%) y dos hombres (40%), con edad promedio de 65 años (48 a 81). Sólo un caso (20%) tuvo

Tabla 3.

Características de las lesiones en nariz.

Características Pacientes	Aplicador Leipzig N° (%)	Molde con catéteres N° (%)
Número	18	7
Femenino	10 (55.5)	4 (57)
Masculino	8 (44.4)	3 (42.8)
Patologías Asociadas		
Sin	9 (50)	2(28.5)
Con	9(50)	5(71.4)
HAS y DM	5 (55.5)	2 (40)
Misceláneos	4 (44.4)	3(60)
Número lesiones		
Una	16 (88.8)	4(57.1)
Más de una	2 (11.1)	3(42.8)
Localización		
Centro Nariz	9 (50)	3(42.8)
Bordes laterales (ALA)	9(50)	4 (57.1)
Etapas Clínicas		
No clasificable	5 (27.7)	1 (14)
Clasificable	13 (72.2)	6 (85.7)
I	9 (69)	2 (33.3)
II	4 (30)	4 (66.6)
Ulcerado	6 (33.3)	5 (71.4)
No Ulcerado	12 (66.6)	2 (28.5)
Biopsia	10 (55.5)	3 (42.8)
Cirugía	8 (44.4)	4 (57)
ELA	7 (87.5)	3 (75)
ELA+RI	1 (12.5)	1 (25)
Basocelular	8 (44.4)	0 (0)
Basocelular sólido	7 (38.8)	6 (85.7)
Basocelular esclerosante	0 (0)	1 (14.2)
Epidermoide	2(11.1)	0 (0)
Otros	1 (5.5)	0(0)

más de una lesión y ninguno de los casos se trataba de recurrencia. Todas las lesiones eran BCC: 40% basocelular y 60% basocelular sólido. Se utilizaron Leipzig laterales en todos los casos de 2 cm y 3cm. En cuatro pacientes (80%) se presentó toxicidad aguda de tipo radiodermitis húmeda, un paciente (20%) sin toxicidad. El seguimiento es de 12 meses con un rango de dos a 52 meses.

El grupo de pacientes tratados con molde se constituyó con cuatro mujeres (80%) y un hombre (20%); su edad promedio fue de 68 años (49 a 92). Las lesiones de este grupo se localizaron en diferentes áreas de la cara

Tabla 4.

Características de las lesiones en ojo.

Características Pacientes	Aplicador Leipzig N° (%)	Molde con catéteres N° (%)
Número	16	7
Femenino	12 (75)	5 (71.4)
Masculino	4 (25)	2 (28.5)
Patologías Asociadas Sin	9 (56.2)	1 (14.2)
Con	7 (43.7)	6 (85.7)
HAS y DM	4 (57.1)	6 (100)
Misceláneos	3 (42.8)	0 (0)
Número lesiones		
Una	13 (81.2)	7 (100)
Más de una	3 (18.7)	0 (0)
Localización		
Párpado	11 (68.7)	3 (42.8)
Canto	5 (31.2)	4 (57.1)
Etapas Clínicas		
No clasificable	4 (25)	0 (0)
Clasificable	12 (75)	7 (100)
I	11 (91)	5 (71.4)
II	1 (8.3)	2 (28.5)
Ulcerado	8 (50)	4 (57)
No Ulcerado	8 (50)	3 (42.8)
Biopsia	10 (62.5)	4 (57)
Cirugía	6 (37.5)	3 (42.8)
ELA	4 (66)	2 (66.6)
ELA+RI	2 (33)	1 (33.3)
Tipo Histológico		
Basocelular	8 (50)	5 (71.4)
Basocelular sólido	7 (43.7)	0 (0)
Basoescamoso	1 (6.2)	0 (0)
Epidermoide	0 (0)	2 (28.5)

como mejilla, malar, mentón, región supraciliar y cuero cabelludo por las características de dichas áreas fue necesario realizar los moldes. Sólo un paciente (20%) tenía más de una lesión. Todos los casos eran lesiones tratadas por primera vez. En cuatro pacientes (80%) eran basocelulares y un paciente (20%) epidermoide. Se utilizaron moldes con un promedio de catéteres de siete, rango de tres a 15. En 80% se presentó radiodermitis húmeda y 20% seca, el seguimiento promedio es de cinco meses, con un rango de uno a ocho meses.

Tabla 5.

Características de las lesiones en cara.

Características Pacientes	Aplicador Leipzig N° (%)	Molde con catéteres N° (%)
Número	5	5
Femenino	3 (60)	4 (80)
Masculino	2 (40)	1 (20)
Patologías asociadas Sin	2 (40)	4 (80)
Con	3 (60)	1 (20)
HAS y DM	3 (100)	1 (100)
Número lesiones		
Una	4 (80)	4 (80)
Más de una	1 (20)	1 (20)
Localización		
Labio superior	1 (20)	0 (0)
Mejilla	2 (40)	1 (20)
Malar	2 (40)	1 (20)
Menton	0 (0)	1 (20)
Supraciliar	0 (0)	1 (20)
Cuero Cabelludo	0 (0)	1 (20)
Etapas Clínicas		
No clasificable	1 (20)	0 (0)
Clasificable	4 (80)	4 (100)
I	1 (25)	1 (20)
II	3 (75)	3 (80)
Ulcerado	2 (40)	3 (60)
No Ulcerado	3 (60)	2 (40)
Biopsia	2 (40)	2 (40)
Cirugía	3 (60)	3 (60)
ELA	3 (100)	1 (33.3)
ELA+RI	0 (0)	2 (66.6)
Basocelular	2 (40)	1 (20)
Basocelular sólido	3 (60)	3 (60)
Epidermoide	0 (0)	1 (20)

Oído: Este grupo incluyó dos pacientes que se trataron con Leipzig y cinco con molde. Para el grupo de Leipzig, los dos casos eran mujeres, con edad promedio 92 años (88 a 92), las lesiones estaban en la región preauricular en los dos casos, una paciente tiene el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, en los dos casos sin lesión ulcerada al momento del diagnóstico. Las dos lesiones eran ECIT1N0M0, una lesión era epidermoide y uno basocelular. Se utilizó el Leipzig lateral de 2 cm con la dosis establecida. El seguimiento promedio es cuatro meses, rango dos a ocho meses, las dos están vivas sin actividad.

En el grupo de pacientes tratados con molde hubo cinco casos: tres mujeres (60%) y dos hombres (40%); la edad promedio 78 años (67 a 87). En tres casos existió el antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Las lesiones se localizaron de la siguiente forma: una en el lóbulo (20%), tres preauriculares (60%) y una en el conducto auditivo externo (20%). La etapa clínica I en tres casos (60%) y II en dos casos (40%). Los cinco casos eran de tipo basocelular, 40% estaban ulcerados al diagnóstico y 60% sin ulcera. En 80% de los casos existía antecedente de cirugía de tipo escisión local amplia, sólo a 20% se le realizó biopsia. Se realizaron moldes con cuatro catéteres en promedio, rango tres a cinco, en todos los casos se presentó toxicidad aguda de tipo radiodermitis húmeda. El seguimiento promedio nueve meses, rango tres a 32 meses. De este grupo, dos pacientes (40%) están perdidos y sin actividad, dos vivos sin actividad (40%) y uno vivo con actividad (20%).

Dedo: Son dos pacientes, una de 72 años de edad, tratada con Leipzig, sin patología asociada, con lesión única en dedo índice de 1.5 cm de tipo epidermoide invasor a quien se colocó Leipzig lateral de 3 cm con la dosis referida, con un seguimiento de seis meses, se encuentra perdida sin datos de actividad. La paciente tratada con molde tiene 82 años y es hipertensa; la lesión es de tipo epidermoide ulcerado recurrente de bordes irregulares por lo que se decidió realizar molde con cuatro catéteres, para tratar toda la circunferencia del dedo, curso con toxicidad aguda de tipo radiodermitis húmeda que requirió suspensión del tratamiento por dos semanas, siendo el único caso con un tiempo de tratamiento prolongado de ocho semanas, la paciente cursa con limitación en la flexión distal sin datos de actividad, sólo con un área de hipo pigmentación, con un seguimiento de 12 meses.

Otros: En este último grupo se incluyó tres pacientes con más de una lesión en los que por la localización y características de las mismas fue necesario utilizar un molde y un aplacador Leipzig. La distribución por sexo fue: dos mujeres (66%) y un hombre (33%); 100% tenían patologías comórbidas, la edad promedio 85 años (80 a 88). Las localizaciones fueron ojo (canto interno) y región frontal, en otro caso oído (preauricular) y región frontal y el último región centrofacial con más de tres lesiones y tórax. Los informes de patología fueron Merckel y basocelular y en los otros dos casos todas las lesiones de tipo basocelular. Se utilizaron tres moldes con 10 catéteres en promedio, rango de seis a 12, y Leipzig lateral de 3 cm. En dos pacientes se utilizó el esquema 5064 cGy en 12 fracciones y en un caso 4770 cGy en nueve sesiones por la edad y condiciones generales de la paciente. El seguimiento promedio es de cinco meses, con un rango de

tres a 12 meses, el estado de los pacientes una pérdida sin actividad, una perdida con actividad y uno vivo sin actividad. Este grupo se excluyó del análisis final al comparar el control local con Leipzig o molde, ya que al utilizar los dos dispositivos en cada caso no puede realizarse la comparación.

▷ DISCUSIÓN

Nariz: Estas lesiones pueden ser tratadas con cirugía o RT, la ventaja de esta última es la posibilidad de preservar la anatomía y probablemente la cosmésis. Un estudio aleatorizado de CCB de la cara, demostró que la tasa de fallas a cuatro años con cirugía es de 0.7% comparada con RT 7.5%, se utilizó BQT intersticial o superficial. En el caso de lesiones localizadas en la nariz existen algunas situaciones que deben ser consideradas en caso de manejo con RT:¹⁴

1. El contorno irregular favorece la inhomogeneidad de la dosis
2. Bajas tasas de control en caso de infiltración profunda o de lesiones que se localicen dentro de planos de fusión embrionarios.
3. Riesgo de necrosis del cartílago o del tejido subcutáneo.

En el estudio del Princess Margaret¹³ se incluyeron 94 pacientes con el diagnóstico de CCE en la nariz, tratados con las siguientes modalidades: sólo RT en 67%, cirugía y RT en 33%. De acuerdo al tamaño y profundidad del tumor y otros factores del paciente se utilizaron diferentes esquemas, para lesiones de menos de 1 cm 35 Gy en cinco fracciones, en caso de lesiones de 2 cm a 5 cm dosis 45 Gy en 10 fracciones y lesiones de más de 5 cm o con invasión al cartílago 50 Gy en 20 fracciones. Se empleó ortovoltaje en 81%, electrones 14% y rayos X (cobalto) en 4%. La tasa de supervivencia libre de enfermedad (SVLE) fue de 90% y 85% a dos y cinco años respectivamente, con tasa de supervivencia global (SVG) actuarial del 75% y 51% a dos y cinco años. Se señaló toxicidad aguda durante el tratamiento sin ser grado cuatro, y tardía como hipopigmentación, atrofia, telangiectasias que se modificaron de grado a lo largo del seguimiento. Se considera que la RT se asocia a excelentes tasas de control para el CCE de la nariz, que en caso de recurrencias locales se puede utilizar cirugía o RT con finalidad de salvamento, los regímenes de hipofraccionamiento son bien tolerados sin toxicidad grado cuatro.

Silva y colaboradores,¹⁴ en 313 pacientes con cáncer epitelial (CCB, CCE o basoescamoso) de la punta nasal fueron tratados con ortovoltaje en 83%, electrones 12%, Rayos X (Cobalto) 5%, en 95% se empleó un

solo campo, que incluía la lesión primaria con un margen de 0.5 cm para el CCB, y de 1 cm en el caso del CCE, esclerosante o recurrente el margen fue de 1 cm. El seguimiento promedio fue de 3.3 años, con tasas de control de 86% y 79.2%, se presentaron 58 recurrencias, 50 locales, cuatro en ganglios y en cuatro local y ganglionar; de las locales 46 fueron en el campo de tratamiento y ocho marginales. Al comparar las modalidades de tratamiento se encuentra una mayor tasa libre de recaída con el uso de electrones asociada a problemas dosimétricos, además se asocia con peores resultados cosméticos. Se concluye que la RT es un opción efectiva para el cáncer epitelial con tasas de control de 90% en especial en lesiones menores de 2 cm, que esquemas con dosis diaria de menos de 4 Gy pueden reducir la incidencia de toxicidad tardía en especial en campos mayores de 5 cm², esquemas cortos con fracciones grandes se asocian con un mayor riesgo de toxicidad tardía pero son útiles y prácticos para pacientes añosos con patologías asociadas o que no pueden acudir de forma prolongada a tratamientos convencionales.

Al comparar los resultados de las lesiones de la nariz de los artículos publicados con el presente estudio, se encuentran tasas similares en el control local arriba de 95%, se encontró una mayor frecuencia de hipopigmentación en el caso de los moldes 71% comparado con 27% de los Leipzig, es importante señalar que en el grupo de pacientes tratados con molde 71% tienen comorbilidades lo que puede incrementar la frecuencia y toxicidad. En este artículo se realiza una división de las lesiones de la nariz para la elección del tratamiento por lo que debe individualizarse el tratamiento en lesiones inhomogeneas para garantizar la dosis prescrita para garantizar el control local.

Ojo: En éste, el CCB es 10 veces más común que el CCE; sin embargo, éste último se presenta en una mayor proporción en párpado superior y canto externo;¹⁴ este artículo incluyó 896 pacientes, de los que: 689 sin tratamiento previo, 117 recurrentes y 90 evaluados previamente y dejados en vigilancia. Del total de casos, 630 correspondían a CCB y 59 pacientes a CCE. El CCB se presenta en párpado superior en 11.7%, en el inferior 61.3%, en el canto interno 24.3% y en el externo 2.7%, mientras que el CCE 32.2% en párpado superior 32.2%, en inferior en 42.3%, en el canto interno en 15.3% y en el externo en 10.2%. Dentro de las complicaciones se presentó telangiectasias con o sin hipopigmentación en 12%, deformidad del párpado en 7%, epifora 10%. Las tasas SVLE a cinco años fueron de 90%, para el CCB en párpado a cinco años 94.3% y a 10 años 93.7%, lesiones del canto interno a cuatro años 90.8%, para el CCE la SVLE a cinco años en párpado superior es de 67% y de 78% en el inferior.¹⁵

Fitzpatrick informó acerca de 565 pacientes con lesiones en ojo, con edad media de 64 años (16 a 96 años), 505 eran CCB con relación hombre:mujer 1.2:1, y 36 pacientes con CCE con relación hombre:mujer 3:1. Sólo 477 pacientes recibieron tratamiento con RT el cual consistió en 416 pacientes tratados con ortovoltaje con 100 KV, 61 casos con 280 KV, la dosis prescrita en 25% con una sola fracción de 2000 rads a 2250 rads, 50% con cinco fracciones en una semana de 3500 rads a 4000 rads y 25% con 4000 rads a 6000 rads en dos a cuatro semanas, reporta control de 95% con buen resultado cosmético y funcional, a menos que exista importante destrucción tisular por el tumor en cuyo caso será necesario la corrección quirúrgica.¹⁶

Entre 1965 a 1970, en la unidad de cirugía plástica del Hospital Reina Victoria se incluyeron 261 pacientes con el diagnóstico de CCB de la región del ojo, con lesiones en párpado superior en 6.7%, inferior 37.6%, canto medial 38.4%, externo 7.1%, de los cuales 60.2% eran hombres y 39.8% mujeres, con incidencia entre 60 a 69 años. El tamaño de las lesiones fue: menor de 5 mm en 15%, entre 5 mm a 10 mm 33.6%, de 1 cm a 2 cm (37.6%), mayor a 2.5cm (3.6%), no especificado (10.2%). Sin embargo, la mayoría de las lesiones eran de tipo sólido, 70% de las recurrencias eran morfeaformes, invasivas o multicéntricas, con recurrencias en el 50% de las lesiones localizadas en el canto medial. En 176 pacientes se realizó cirugía con recurrencia en cuatro casos (2.3%) y las recurrencias con RT se presentaron en 16.8%, concluye que las lesiones en canto medial de tipo morfeaforme, multicéntricas o invasivas tienen un mayor riesgo de recurrencias, por lo que es importante elegir adecuadamente el tratamiento ya que 3.5% de los pacientes fallecen por la enfermedad.¹⁷

Rodríguez presentó 127 pacientes con lesiones en el ojo, de los cuales 100 eran de diagnóstico reciente sin haber recibido tratamiento previamente, ocho con escisiones incompletas y 19 recurrencias poscirugía, recibieron RT con cinco sesiones consecutivas de 680 cGy cada una con haces de 90 keV, dosis total 3400 cGy, con un margen de 0.5 cm alrededor de la lesión, con protección en ojo. Concluyó que la RT es un tratamiento altamente efectivo para lesiones perioculares con excelentes tasas de control con mínima morbilidad.¹⁸

De acuerdo con los resultados del presente estudio, se evidenció una mayor frecuencia de lesiones en el sexo femenino, hecho que difiere de lo señalado en la bibliografía; el CCB se presenta en más de 90% en esta serie. Para el grupo de Leipzig, 68% se localizan en el párpado y de éstos 72% (ocho pacientes) en el inferior, lo cual concuerda con lo descrito en el estudio del

Hospital Reina Victoria. Las lesiones en el canto interno 30% (siete pacientes), fueron más frecuentes en los dos grupos, comparado con el canto externo. En relación con la toxicidad tardía, se encontró hipopigmentación en el grupo de Leipzig en tres de 16 pacientes (18.7%), mientras que en el grupo de molde en tres de siete pacientes (42%); esta complicación se asoció a lesiones localizadas en canto interno y párpado inferior, cabe mencionar que la mayor retracción se presentó en una paciente manejada con cirugía y RT por una lesión de más de 2 cm en párpado inferior, con lo cual se considera que el resultado cosmético depende del tamaño, localización y antecedente de cirugía. En lo que respecta al control local de acuerdo con las series publicadas se describe una menor SVLE a cinco años para lesiones en canto interno 90% comparada con 94% en párpado; sin embargo, a pesar de tener un seguimiento corto en esta serie no hay diferencias en el control local, sólo un paciente con lesión en párpado inferior tratado con Leipzig está perdido con datos de actividad en la última consulta, probablemente la diferencia en los resultados es por la individualización de los pacientes al momento de elegir el tratamiento con BQT superficial (Leipzig o molde).

Cara: Guix⁷ publicó su experiencia con 136 pacientes con cáncer de piel epitelial en la cara tratadas con BQT HDR, 62% eran mujeres y 38% hombres, 75% de tipo CCB y 25% CCE, en 54% sólo recibieron BQT y 46% lesiones recurrentes a cirugía, el tamaño promedio fue de 3 cm (3.8 cm a 8 cm). Se presentaron en diferentes localizaciones de la cara (nariz, ojo, mejilla, labio, oído y cuero cabelludo). Se utilizó el aplicador tipo Brock en 19 casos y en 117 casos se utilizó molde de polimetilmetacrilato con catéteres, se utilizaron de tres a siete catéteres con separaciones de 5 mm a 10 mm, se tomaron placas ortogonales del molde. A cada posición de la fuente se le dio un peso individual de forma que garantizara la mejor distribución de la isodosis, se utilizó la optimización geométrica en volumen y distancia. La dosis prescrita fue de 60 Gy a 65 Gy en 33 a 36 fracciones, calculada a 5 mm de profundidad, en lesiones de más de 4 cm, se administró un incremento de 18 Gy en 10 fracciones después de tres semanas de descanso, para una dosis total de 75 a 80 Gy. Se presentaron tres recurrencias locales, una en el grupo de sólo radioterapia y dos en el grupo de recurrencias, el control local actuarial a cinco años para todo el grupo fue de 98%, en el grupo de sólo RT 99% y 87% en el de recurrencias, se concluye que el uso de moldes da distribuciones de dosis uniformes con buenos resultados en control local y pocas secuelas.

En las lesiones de cara, en este estudio se encontró el mismo número de pacientes tratados con Leipzig y molde, al igual que en la bibliografía predomina en el

sexo femenino en más de 60%, siendo el CCB el más frecuente en 90% y 10% CCE. De los casos en ambos grupos 60% fueron sometidas a cirugía y a diferencia de otras áreas en 80% de los casos las lesiones correspondían a etapas clínicas II. Se encontró control local al momento del estudio en 100% de los casos.

Oído: La frecuencia de estas lesiones es baja,¹⁹ las que se localizan en el oído externo son más frecuentes en edades de 50 a 80 años, mientras que las del oído medio y de la mastoides entre los 40 a 60 años, por lo que respecta al sexo, las primeras son más comunes en hombres y las segundas en mujeres. Existe controversia acerca del comportamiento biológico debido a que las lesiones del oído externo en 90% son CCB, la localización anatómica por el drenaje linfático regional y por ser lesiones superficiales es común que el diagnóstico se haga en etapas tempranas, mientras que las lesiones del oído medio y de la mastoides el control es menor probablemente se deba a que se diagnostican en etapas avanzadas o con invasión a estructuras adyacentes como sistema nervioso central. De acuerdo con los resultados del presente estudio, se considera que en las lesiones del oído –como se describe en la literatura biomédica– la frecuencia es mayor en el sexo femenino, con edades de entre 60 a 90 años, 85% corresponde a CCB y 15% CCE, en las lesiones localizadas en la región preauricular y en el lóbulo se obtuvo el control local en todos los casos; sin embargo, en el caso del paciente con lesión en el conducto auditivo curso con persistencia de la enfermedad por lo que requirió manejo con cirugía radical, lo anterior se correlaciona con lo descrito previamente para lesiones de esta localización en las cuales el control local es bajo.

Dedo: El CPNM es el más frecuente en la mano, de 75% a 90% son CCE seguido del CCB, el CCE en mano corresponde a 3% a 9% de todas las neoplasias. Somanchi¹⁸ informó sobre 25 pacientes con lesiones en dorso de mano 40% y en dedos 60%. Se utilizaron moldes con prescripción de la dosis a 1.5 mm y 3.5 mm por debajo de la superficie de la piel, la dosis fue de 40 Gy a 45 Gy en ocho fracciones, de lunes a viernes. Para evaluar la función de la mano se utilizó el cuestionario de discapacidad del brazo, hombro y mano de Michigan sin encontrar diferencias significativas entre la extremidad tratada y la no tratada. En esta serie, la frecuencia de las lesiones en mano es baja 2.8%, son dos casos de lesiones en dedo de tipo epidermoide, en los cuales se obtuvo el control local y en un caso se presentó como secuela la limitación en la flexión de la falange distal probablemente debido a que era una lesión extensa de bordes irregulares que ocupaba 80% de la circunferencia del dedo.²⁰ Los resultados obtenidos en las lesiones de mano son

similares a lo señalado en la bibliografía sobre control local; sin embargo, existen diferencias en la calidad de vida en un caso de origen multifactorial.

Otros: En este estudio 18.5% (13 pacientes) tenían más de una lesión, de este grupo de pacientes en tres de ellos se utilizó los dos tipos de aplicadores (Leipzig y molde) el resto se trató con un solo aplicador. El CCB correspondió a 100% de la primera y 76.9% (10 casos) de la segunda, en 15.3% (dos casos) epidermoide y 7.6% (un caso) carcinoma de células de Merckel.

En lo que respecta al seguimiento, 27 pacientes estaban perdidos, 26 (96.2%) sin actividad (PSAT) y uno (3.7%) con actividad (PCAT), a 40 pacientes se les realizó seguimiento con consulta bimestral el primer y segundo año y trimestral a partir del tercer mes, en este grupo 39 (97.5%) estaban vivos sin actividad (VSAT) con seguimientos de seis a 50 meses, un paciente (2.5%) vivo con actividad (VCAT).

Al comparar el control local con el uso del Leipzig, 41 de 42 pacientes (97.6%) estaban al momento del estudio libres de enfermedad y sólo un paciente perdido con actividad (2.3%) PCAT, en el grupo de moldes se incluyeron 25 pacientes, de los cuales en 24 había control local (96%) y uno (4%) curso con persistencia de la lesión (VCAT) por lo que se sometió a cirugía radical. En la **Figura 3** se compara el control local al utilizar Leipzig y moldes.

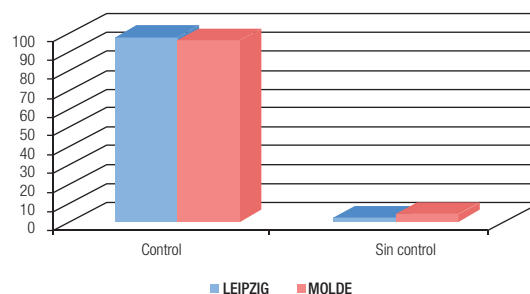
► CONCLUSIONES

Existen importantes diferencias entre las distintas opciones de tratamiento para el CPNM sin que a la fecha se cuente con evidencia suficiente que permita comparar los beneficios y riesgos de cada modalidad de tratamiento. En lo que respecta a la radioterapia la mayoría de los estudios que se han realizado incluyen pacientes que se han tratado con cirugía o RT; de esta última, debe destacarse que dichos estudios emplean diversas técnicas (ortovoltaje, electrones y braquiterapia) y esquemas de dosis por lo que es difícil el tener un consenso acerca de cuál es la mejor opción en CPNM.

Se concluye que el control local en el grupo de Leipzig es de 97.6% y en el de molde de 96% (**Figura 3**); sin embargo, por las características de la población (edad avanzada y comorbilidades) es difícil tener seguimientos prolongados, debe mencionarse que aunque los grupos evaluados en este estudio no son homogéneos, se pueden obtener algunas conclusiones parciales. En lo que respecta a las complicaciones agudas se presentan con mayor frecuencia la radiodermitis húmeda en el grupo de pacientes tratados con molde y a largo plazo se presen-

Figura 3.

Control local en CPNM con BQT superficial comparando Leipzig y molde.



tan áreas de hipopigmentación en este mismo grupo, la hipopigmentación se presentó en 21.4% asociado al uso de Leipzig y 40% con el molde, por lo cual es necesario realizar estudios prospectivos que permitan comparar grupos homogéneos evaluando además del control local, calidad de vida y cosmésis.

REFERENCIAS

- Lai SY, Weber RS. High-risk non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Current Oncology Reports* 2005;7:154-158.
- Compendio Cáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad. Revisado en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
- Elder DE. Skin cancer. *Cancer Supplement* 1995;75:245-256.
- McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otol-Head and Neck Medicine Surg* 2009;30:121-133.
- Ge NN, McGuire JF, Dyson S, Chark D. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction. *Am J of Otol-Head and Neck Medicine Surg* 2009;30:181-192.
- Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1990;19:235-242.
- Guix B, Finestres F, Tello JI, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2000;47:95-102.
- Subir N, Cano ER, Demanes J, et al. The American Brachytherapy Society Recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2001;50:1190-1198.
- Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150-6.
- Peréz-Calatayud J, Granero D, Ballester F, et al. A dosimetric study of Leipzig applicators. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2005;62:579-584.
- Ashby MA, Pacella JA, De Groot R, et al. Use of radon mould technique for skin cancer: Results from the Peter macCallum Cancer Institute. *Br J Radiol* 1989;62:608-612.
- Berridge JK, Morgan DAL. A Comparison of Late Cosmetic Results Following Two Different Radiotherapy Techniques for treating Basal Cell Carcinoma. *Clinical Oncology* 1997;9:400-402.
- Tsao MN, Tsang RW, Liu FF, et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: The Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2002;52:973-979.

14. Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, et al. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: The Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2000;47:451-459.
15. Lederman M. Radiation treatment of cancer of the eyelids. *Brit J Ophthal* 1976;60:794-805.
16. Fitzpatrick PJ, Allt WEC, Thompson GA. Cancer of the eyelids: their treatment by radiotherapy. *Can Med Assoc J* 1972;106:1215-6.
17. Collin JRO. Basal cell carcinoma in the eyelid region. *Brit J Ophthal* 1976;60:806-809.
18. Rodriguez JM, Deutsch GP. The treatment of periocular basa cell carcinoma by radiotherapy. *Brit J of Ophtal* 1992;76:195-197.
19. Chao CKS, Devineni RV. Capítulo 32 Ear. En Halperin EC, Perez CA, Brady LW editores. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2008;pp:897-904.
20. Somanchi BV, Stanton A, Webb M, et al. Hand function after high dose rate brachytherapy for squamous cell carcinoma of the skin of the hand. *Clinical Oncol* 2008;20:691-697.

Factores pronósticos de mortalidad en cáncer de pene

Prognostic factors of mortality in cancer of penile

Miguel Ángel Jiménez-Ríos,¹ Pablo Ariza-Villaro,² Mario Emmanuel Solares-Sánchez,³ Pedro Martínez-Cervera.⁴

▷ RESUMEN

Introducción: En Estados Unidos de América, el carcinoma de pene representa menos de 1%; en cambio, en Sudamérica alcanza 10%. En 2000, México registró 263 casos que se traducen en 0.17% de las muertes. La mortalidad de tres a cinco años sin tratamiento es de 93.7% y 97.4%.

Métodos: Estudio retrolectivo, abierto, observacional y de supervivencia. Pacientes tratados entre 1983 y 2002. Estadísticas descriptivas, análisis de supervivencia con pruebas de Log-rank, curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariados de Cox.

Resultados: De 171 pacientes, 35 fueron excluidos, total 136. Edad promedio de 54 años, 80% de nivel socioeconómico medio bajo, 81% con nivel educativo menor a la primaria. Tres lesiones precancerosas. Pacientes con fimosis 20.5%; de los cuales, 66% en glande; 46.2% ulcerado; 18.3% metastásico; 33.8% T3 y 39.2% Jackson III; 41.4% penectomía parcial; 98.5% epidermoide; 64% bien diferenciado; 8% asociado a condilomas; 37 (27.21%) muertes. Factores de mortalidad asociados: menos de 54 años de edad ($p = 0.04$), lesión mayor a 4 cm ($p = 0.04$), etapa clínica patológica mayor y Jackson ($p = 0.00$), más de 4 nódulos positivos ($p = 0.00$), recurrencias

▷ ABSTRACT

Introduction: The incidence of penile carcinoma in USA is less than 1 in 100,000. In South America represents 10%. In 2000, Mexico reported 263 cases, representing 0.17% of deaths; without treatment, the mortality to 3 and 5 years is of 93.7% and 97.4%.

Methods: Study retrospective, open, observational and of survivor. Patients treated between 1983 and 2002. Descriptive statistics, survivor analysis with boards of Log-rank, Kaplan-Meier curves and Cox multivariable analysis.

Results: 171 patients, 35 were excluded, total 136. Age was 54 years, average, 80% patients had a socioeconomic middle to low status, 81% education less than one year of elementary school. There were 3 premalignant lesions. Up to 20.5% of patients had phimosis; 66% cancer located in glans penis; 46.2% ulcerated; 18.3% metastatic; 33.8% T3 and 39.2% Jackson III. 41.4% partial penectomy, 98.5% epidermoid, 64% well differentiated. 8% associate to condiloma, 37 (27.21%) died. Associated factors of mortality: age less than 54 years ($p = 0.04$), size of lesion greater 4 cm ($p = 0.04$), greater pathological clinical stage and Jackson ($p = 0.00$), more than 4 positive nodes ($p = 0.00$), recurrences ($p = 0.00$) and treated neoadjuvant chemotherapy 32 ($p = 0.00$).

Conclusions: Illness mainly of poor patients that do not respond to revision in early phases. The pathological clinical stage,

1Jefe del Departamento de Urología, INCan.

2Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

3Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

4Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

Correspondencia: Miguel Ángel Jiménez Ríos. Av. San Fernando N° 22. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080. México, D. F. Teléfono: 5628 0400, ext. 240. Fax: 5628 0400. Correo electrónico: drmajr@prodigy.net.mx o mjimenezr@incan.edu.mx

($p = 0.00$) y tratados con quimioterapia neoadyuvante 32 ($p = 0.00$).

Conclusiones: Enfermedad de pacientes de nivel socioeconómico bajo que no acuden a revisión en etapas tempranas. El estadio clínico patológico, Jackson, heridas grandes, metástasis en nódulos inguinales y pélvicos, además del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se asocian a una mayor mortalidad.

Palabras clave: Cáncer epidermoide de pene, etapa avanzada, mortalidad, estadio clínico, metástasis, México.

Jackson, large wounds, metastases to inguinal and pelvic nodes and processing with neoadjuvant chemotherapy relates to greater mortality.

Keywords: *Epidermoid penile carcinoma, advanced stage, mortality, clinical stage, metastases, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pene (CP), el cual se presenta en forma ocasional, es una entidad rara, que poco se conoce mundialmente. En Europa, su incidencia va de 0.1 a 0.9 por cada 100 000 habitantes; en USA es de 0.7 a 0.9 por 100 000; sin embargo, se ha descrito que en algunas regiones de Asia, África y Sur América llega a ser de 19 por 100 000, representando hasta 20% de cáncer en el hombre.^{1,2}

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del año 2000, reportó una frecuencia de 263 casos, representando 0.3% de todas las neoplasias; cuya mortalidad fue de 0.17% (84 casos).³

En series internacionales se ha descrito que esta enfermedad sin tratamiento tiene una mortalidad a tres y cinco años de 93.7% y 97.4% respectivamente.^{4,5} Las lesiones planas y ulceradas tienen una rápida diseminación linfática;⁶ sin embargo, el factor pronóstico relevante de mortalidad en pacientes tratados, es el número de ganglios inguinales metastásicos. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años varía de 7% a 50%.⁷⁻⁹

En este trabajo se analizan factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad por carcinoma de pene y así, establecer el pronóstico de pacientes en población mexicana.

▷ MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, abierto, observacional, en el cual se revisaron expedientes de pacientes con CP tratados y seguidos en el departamento de urología del Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de 19 años, abarcando de enero de 1983 a diciembre de 2002. Se estudiaron variables demográficas como edad, estado socioeconómico, lugar de procedencia, escolaridad, tiempo de evolución desde la aparición de la lesión primaria hasta la consulta de primera vez, presencia de lesiones premalignas y fimosis, localización, tipo y tamaño de la lesión, presencia de ganglios, metástasis a distancia, estadio clínico según la clasificación de Jackson, etapa clínico patológico utilizando la clasificación TNM de 2002, tipo de cirugía, disección ganglionar, así como localización y números de ganglios, recurrencia, tratamiento. Las variables se registraron en una hoja de captura de datos.

Se incluyen aquellos pacientes diagnosticados con CP, que recibieron tratamiento con intento curativo y que tuvieron seguimiento mayor a tres meses. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no aceptaron tratamiento quirúrgico del tumor primario, pacientes con seguimiento menor a tres meses y los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico. Se eliminaron aquellos que

Figura 1.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier. Los perdidos los usamos como vivos al momento del estudio.

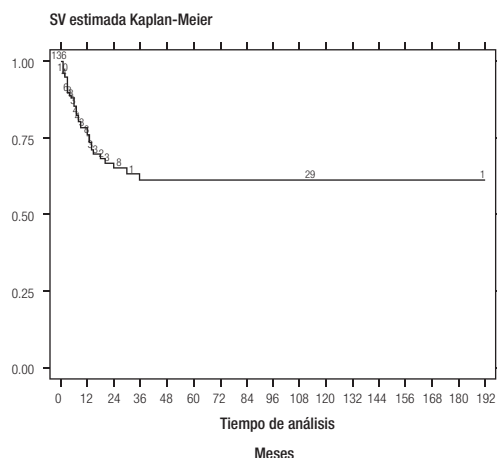
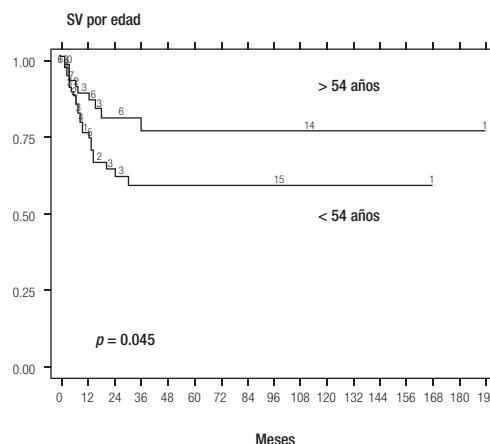


Figura 2.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por edad.



murieron por alguna enfermedad grave terminal diferente al cáncer.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva y análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier, prueba de *Log-rank* y análisis multivariado de Cox. Se consideró como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

► RESULTADOS

De enero de 1983 a diciembre de 2002, se diagnosticaron 171 pacientes con CP, de los cuales se excluyeron 35 (20.46%). Un total de 136 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 54 años (intervalo 23 a 88 años), de los cuales 80.1% pertenecía a estado socioeconómico bajo, 19.2% al medio y 0.7% alto. De los pacientes, 20% provenían del Estado de México, 18.6% del Distrito Federal, 10% de Guerrero, 8.5% de Veracruz, 7% Puebla; de ellos, 36.4% tenían grado de instrucción primaria y 35.6% eran analfabetas, siendo la ocupación en 53 (39.26%) de campesinos y sólo 6 (4.4%) profesionistas. Tres pacientes tenían lesiones premalignas (dos enfermedad de Bowen y uno balanitis xerótica obliterante), 28 (20.5%) con antecedente de fimosis. El tiempo promedio transcurrido desde que aparecieron los síntomas hasta que el paciente consultó fue de 10 meses

(uno a 48 meses). Ochenta y cuatro (65.6%) pacientes tenían lesiones sólo en glande, 18% involucraban glande y cuerpo, 8.5% sólo en cuerpo, 7.8% la presentaban en el prepucio y un paciente tenía involucro en cuerpo y escroto. El tamaño de la lesión comprendía entre 1 cm y 12 cm, siendo en 24 más frecuente de 2 cm (18.6%) y de 3 cm y 4 cm representando 16.2% cada uno.

El tipo de lesión macroscópico más frecuente fue ulcerado (46.2%), exofítico (38.6%), verrugoso (12.8%) y plano (2.2%). Once (8%) pacientes tuvieron lesiones asociadas a condilomas. El tipo histológico fue epidermoide en 100%, de los cuales 64.1% eran bien diferenciados, 31.3% moderadamente diferenciados y 4.4% pobremente diferenciados.

Al momento de la presentación, 25 pacientes presentaban metástasis (18%), 23 (92%) en ganglios inguino-pélvicos y de ellos, seis con enfermedad ganglionar en retroperitoneo, y con metástasis en hígado (un paciente), en columna (dos pacientes), en articulación coxo-femoral (un paciente) y en cráneo (un paciente).

Se clasificaron los pacientes por etapa clínica de Jackson, siendo más frecuentes en estadio III en 39.2%, Jackson I en 20.7% y en II y IV 20% cada uno. Se realizó falectomía parcial a 56 (41.4%) pacientes, falectomía total a 48 (35.5%), circuncisión a 16 (11.8%), biopsia a 12 (8.8%); dos fueron inoperables y a uno se le realizó

tumorectomía inguinal de limpieza. Se realizó LDNIP a 69 (50.7%), de los cuales 37 fueron positivos a metástasis, siendo bilaterales en 63.6%, 27.2% del lado izquierdo y 9% sólo derechos. Veintitrés pacientes (13.45%) tuvieron cinco o más ganglios positivos.

Después del tratamiento inicial, los pacientes fueron agrupados según el estadio clínico patológico del TNM del 2002, estando más frecuentes en el tres (33.8%), dos (27%), cuatro (22%), uno (15%) y cero (1.5%).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 25.5 meses (tres a 192 meses) (DE = 37). Durante este periodo, 37 pacientes (27%) recurrieron en los primeros 24 meses 100%, y 86% en los primeros 12 meses, siendo el sitio más frecuente la región inguinal en 54%, en la cicatriz del pene en 16.2% y hueso 5.4%.

Al momento de realizar el estudio, hubo 37 fallecidos, 36 muertos con actividad tumoral y uno sin actividad tumoral (insuficiencia renal por microcisto posterior al tratamiento con RT); 91 pacientes vivos: 60 vivos sin actividad tumoral y ocho se perdieron después de tres meses de seguimiento.

Un total de 39 pacientes (28.6%) recibieron tratamiento adyuvante con RT y QT (32 pacientes). Treinta y seis recibieron RT a pelvis total (incluyendo pene) con dosis que variaban entre 300 CGy hasta 6000 CGy; dos requirieron RT a columna vertebral. El esquema de QT

más empleado fue Cisplatino + 5' Fluoracilo, recibiendo 22 pacientes sólo un ciclo.

En el análisis univariado con prueba de Log-rank y en las curvas de Kaplan Meier, los factores asociados a mortalidad de los pacientes fueron edad menor a 54 años ($p = 0.04$) (**Figura 1 y 2**), tamaño del tumor mayor de 4 cm ($p = 0.04$) (**Figura 3**), etapa clínica patológico avanzado (≥ 3) ($p = 0.00$) (**Figura 4**), clasificación de Jackson $\geq III$ ($p = 0.00$) (**Figura 5**), más de cuatro ganglios positivos en la LDNIP ($p = 0.00$) (**Figura 6**), la presencia de recurrencia ($p = 0.00$) (**Figura 7**) y los que requirieron tratamiento adyuvante ($p = 0.00$). Cuando se realizó el análisis multivariado de Cox, de las variables estadísticamente significativas, las únicas con significancia estadística fueron el estadio clínico patológico mayor de tres ($p = 0.04$) y el tener más de cuatro ganglios positivos en la LDNIP ($p = 0.01$).

► DISCUSIÓN

En México más de 80% de los pacientes con carcinoma de pene provienen de medio socioeconómico bajo, como en otros países de Latinoamérica donde predomina la pobreza.^{1,2,10} En el 2004, el Dr. Jiménez Ríos y colaboradores reportaron la prevalencia del CP en el INCan en un periodo de 24 años, corresponden a 4.1% de todos los tumores malignos urológicos.¹¹

Figura 3.
Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por tamaño.

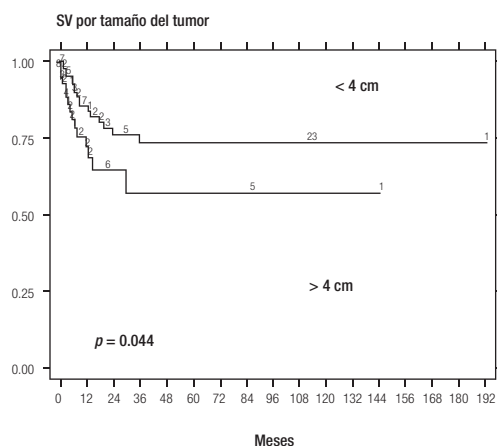


Figura 4.
Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por etapa clínica.

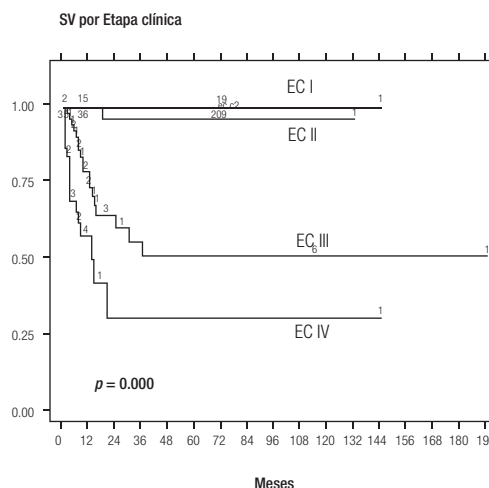
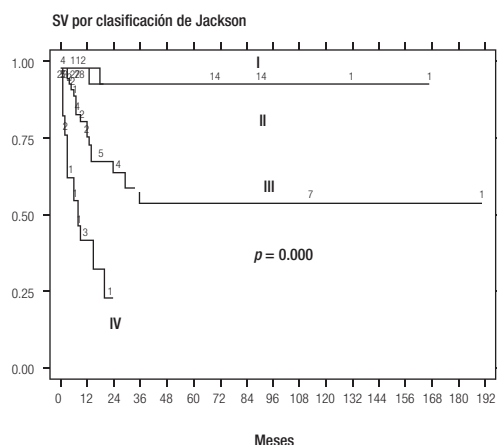


Figura 5.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por Clasificación de Jackson.



El INCAN es un centro de referencia nacional para pacientes con cáncer, ello explica la procedencia de pacientes de diferentes estados de la República Mexicana. En esta serie, se identificaron tres pacientes con lesiones pre-malignas, representando 2.2%, mientras 20.5% tenían antecedentes de fimosis, llegando a reportarse ésta patología hasta en 50% de los pacientes con un riesgo relativo de 65 en la literatura.^{12,13}

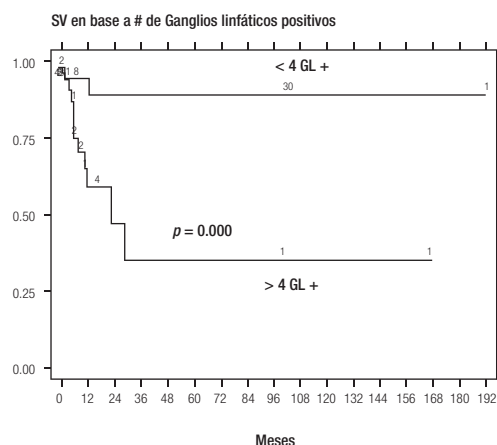
La media de edad de este estudio fue de 54 años y se observó que los pacientes menores de ésta tenían significativamente mayor mortalidad en el análisis univariado ($p = 0.04$), sin demostrarse en el análisis multivariado ($p = 0.2$). Sin embargo, en esta serie, el número de pacientes no es lo suficientemente numerosa para poder establecer validez estadística.

Macroscópicamente el tipo de lesión frecuentemente observada fue ulceración en 46.2% de los casos, lo cual no representó un factor pronóstico de mortalidad en nuestros pacientes ($p = 0.07$), en contraste con lo publicado por Ornellas y colaboradores, quienes manifestaron que el patrón ulcerado es de peor pronóstico debido a temprana diseminación linfática y con pobre supervivencia a los cinco años.⁶

La diferenciación celular del tumor también se ha asociado a mayor mortalidad. Maiche y colaboradores¹⁴ informaron que la supervivencia a cinco años de los pacientes con tumores bien diferenciados fue de 80%, para

Figura 6.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por número de ganglios linfáticos positivos.



los moderadamente diferenciados de 50% y los pobremente diferenciados de 30%. En esta serie, 64.1% de los pacientes tenían tumores bien diferenciados y en contraste con lo señalado por Maiche, esto no representó un factor pronóstico de mayor mortalidad ($p = 0.1$).

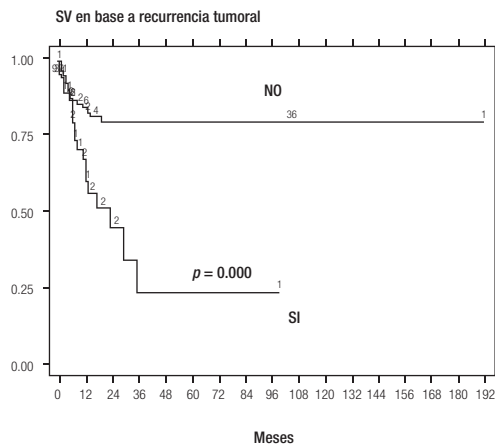
De los pacientes sometidos a LDNIP 53.6% tuvieron metástasis ganglionares y 62.1% tuvieron más de cinco ganglios positivos. Algunos autores⁷⁻⁹ señalan que pacientes con dos o más ganglios positivos tienen una mortalidad mayor, con supervivencia a cinco años entre 7% y 50%. En esta serie, el número de ganglios que dio valor estadísticamente significativo fue cuatro tanto en el análisis univariado y como en el multivariado ($p = 0.00$ y $p = 0.01$ respectivamente).

La etapa clínica más frecuente en estos pacientes, fue la avanzada, con posibilidad de ser operables; Jackson III en 39.2%, correlacionándose con la estadificación clínico-patológica tres por TNM en 33.8%, ambas relacionándose con mayor mortalidad ($p = 0.00$). Este hecho está íntimamente correlacionado con la presencia de metástasis ganglionares, y la necesidad de tratamiento neoadyuvante con RT, QT o ambas.

Emerson y colaboradores informaron que la profundidad de invasión y la invasión vascular son factores pronósticos de progresión.¹⁵ En el INCAN, la invasión vascular no se señaló en el expediente clínico, por lo que esta variable no fue valorable.

Figura 7.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por recurrencia.



► CONCLUSIONES

El cáncer de pene es una enfermedad principalmente de pacientes de medio socioeconómico bajo que solicitan atención en etapas avanzadas del tumor con masas voluminosas y con ganglios inguinales palpables, en ocasiones inoperables.

Al realizar el análisis con las variables predictivas de mortalidad, las únicas positivas que reflejan la agresividad del tumor fueron el estadio clínico-patológico y el

presentar más de cuatro ganglios linfáticos con metástasis. En los más jóvenes, la recurrencia, el estadio clínico avanzado y la administración de quimioterapia neoadyuvante, son factores de mal pronóstico para la supervivencia. La RT o QT se consideran métodos paliativos que pueden mejorar la calidad de vida, pero no han mostrado aumento de la sobrevida en los pacientes.

REFERENCIAS

1. Gloeckler-Ries LA. Cancer Statistics Review. Bethesda: National Institute of Health. 1990.
2. Mobilio G, Ficarra V. Genital Treatment of Penile Carcinoma. Curr Opin Urol 2001;11:299-304.
3. Dirección General de Epidemiología; SSA. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México; 2002.
4. Hardner G, Bhanalaph T, Murphy G, et al. Carcinoma of the penis: analysis of therapy in 100 consecutive cases. J Urol 1972;108:428-430.
5. Culkin D, Beer T. Advanced Penile Carcinoma. J Urol 2003;170:359-365.
6. Ornellas A, Seixas A, 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.
7. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre J, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149:492-497.
8. Fossa S, Hall K, Johannessen N, et al. Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974-1985. Eur Urol 1987;13:372-377.
9. Fraley E, Zhang G, Manivel C, Niehans G. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. J Urol 1989;142:1478-1482.
10. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU Guidelines on Penile Cancer 2004;46:1-8.
11. Jiménez M, Solares M, Martínez P, et al. Frecuencia de tumores malignos del aparato urogenital en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México. Revisión de 24 años. Rev Mex Urol 2004;64(S1):25.
12. Jiménez M, Flores G. Programa de actualización continua en urología. Tumores de pene uretra y escroto. 1998;B2:5-41.
13. Nasca M, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. J Am Acad Dermatol 1999;41:911-914.
14. Maiche A, Pyrhonen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: A new scoring system. Br J Urol 1991;67:522-526.
15. Emerson R, Ulbright T, Eble J, et al. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. Mod Pathol 2001;14: 963-968.

El impacto de la movilidad aritenoides en el estado ganglionar en cáncer de laringe

Arytenoid mobility impact in nodal status in laryngeal cancer

José Francisco Gallegos-Hernández

▷ RESUMEN

Introducción: La inmovilidad aritenoides en pacientes con cáncer de laringe traduce infiltración tumoral supraglótica aunque ésta no sea evidente en la mucosa laríngea; la presencia de tumor en la supraglotis se asocia con una elevada tasa de metástasis ganglionares cervicales.

Objetivo: Conocer si la frecuencia de metástasis ganglionares es mayor en pacientes con fijación aritenoides que en aquellos en los que la movilidad es normal.

Métodos: Análisis retrospectivo de una serie de pacientes con carcinoma epidermoide laríngeo (CEL). Variables analizadas: T, localización tumoral, movilización aritenoides; correlacionadas con estado histopatológico ganglionar. Significancia estadística medida con Ji cuadrada.

Resultados: Se incluyó a 82 hombres, nueve mujeres, media de edad 66 años; el sitio más frecuentemente afectado fue gloto-subglótico en 38, seguido de glótico en 22; 46% fueron T3, 25% T4; de los localizados en cuello 81% N0 y 19% N+. En 76 (83%) hubo fijación aritenoides. Los factores asociados a metástasis ganglionares fueron infiltración gloto-supraglótica (65%) y fijación aritenoides (17% vs. 0%, $p = 0.048$). Ninguno de los pacientes con movilidad aritenoides tuvo metástasis ganglionares cervicales. Infiltración tiroidea se observó en 14%; el factor de riesgo más importante en ellos fue la extensión subglótica (17%, $p = 0.5$).

▷ ABSTRACT

Introduction: Arytenoid immobility in patients with laryngeal cancer means supraglottic tumor infiltration although not obvious in the laryngeal mucosa; the presence of tumor in the supraglottic area is associated with a high rate of cervical lymph node metastases.

Objective: To know if the frequency of lymph node metastases is higher in patients with aritenoid fixation than in those where mobility is normal.

Methods: Retrospective analysis of a series of patients with SCCL. Variables analyzed: T - staging, tumor site, and aritenoid-mobility/fixation. These were correlated with histopathological node status. Statistical significance was evaluated with χ^2 test.

Results: Eighty one patients included. Eighty two males and nine females; median age of 66 years. The most frequently affected site: glottic-subglottic region in 38, followed by glottis in 22. The most frequent T stage was T3 (46%) followed by T4 (25%); 81% were n0 and 19% n+. Seventy six (83%) had aritenoid fixation. Factors associated with CNM were glottic-supraglottic infiltration (65%) and aritenoid fixation (17% vs. 0, $p = 0.048$). None of the patients with aritenoid mobility had CNM. Tumor infiltration to thyroid gland was demonstrated in 14%. The most important risk factor was subglottic extension (17%; $p = 0.5$).

Conclusions: Lack of mobility of the aritenoid cartilage is a factor associated with CNM in SCCL.

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS. México, D. F.

Correspondencia: Dr. José Francisco Gallegos Hernández. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. C.P. 06725, México, D. F. Teléfono: 5246 9723.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx, govame@gmail.com.

Conclusiones: La inmovilidad del cartílago aritenoides un factor asociado con metástasis ganglionares cervicales en CEL.

Palabras clave: Cáncer de laringe, metástasis ganglionares, disección de cuello, México.

Keywords: *Laryngeal cancer, node metastasis, neck dissection, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

En pacientes con carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello sometidos a cirugía como tratamiento inicial, la disección radical de cuello es un procedimiento rutinario cuando existen metástasis ganglionares palpables o cuando el riesgo de tenerlas es igual o mayor a 20%.^{1,2} En cáncer de laringe esto sucede cuando el tumor se origina o infiltra la región supraglótica, que es rica en red linfática, principalmente en el área de la epilaringe,^{3,4} en estos casos el procedimiento mínimo a efectuar es la disección lateral de cuello que incluye los niveles ganglionares II a IV.^{1,5}

En pacientes con cáncer laríngeo limitados a la glotis, con fijación cordal y sin ganglios palpables (T3, N0; AJCC 2002)⁶ es controvertido efectuar rutinariamente disección electiva-selectiva de cuello. Factores como el tipo de tumor (endofítico o exofítico), la infiltración tumoral al ventrículo de Morgagni y la extensión masiva al espacio paraglótico (EMEP), deben de tomarse en cuenta para determinar si un paciente es candidato o no a linfadenectomía cervical.

La EMEP puede evaluarse topográficamente al demostrarse incremento en el tamaño de éste espacio en la tomografía computada y clínicamente por la movilidad que el cartílago aritenoides presenta durante la fonación.

La EMEP implica la infiltración tumoral del músculo tiro-aritenoides lo cual se manifiesta clínicamente con fijación de la articulación crico-aritenoides y la falta de movilidad en el momento de la fonación; el espacio paraglótico, rico en red linfática, facilita la diseminación metastásica ganglionar al cuello lateral, principalmente niveles III y IV.^{7,8}

Clínicamente la EMEP se manifiesta con fijación aritenoides y refleja una neoplasia lococalmente más avanzada que la de un paciente con un carcinoma clasificado como T3 pero que sólo muestre fijación cordal.

▷ OBJETIVO

Conocer cuál es el impacto de la fijación aritenoides en el estado histológico ganglionar cervical en pacientes con carcinoma epidermoide de la laringe.

▷ MÉTODOS

Efectuamos el análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de una serie de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe sometidos a laringectomía total en un periodo de cinco años. Todos los casos fueron evaluados y diagnosticados pre-operatoriamente siguiendo el protocolo de evaluación en cáncer laríngeo del *National Comprehensive Cancer Network*⁹ y fueron sometidos a exploración clínica del área de cabeza y cuello, laringoscopia flexible de consultorio, triple endoscopia con biopsia del tumor y tomografía de laringe y cuello; fueron estadificados de acuerdo al sistema TNM de AJCC 2002.⁶

Las variables analizadas fueron T, el sitio de origen del tumor y la movilidad o fijación a la fonación del aritenoides ipsilateral al tumor, evaluado con fibra óptica previo al procedimiento quirúrgico; estas variables se compararon con el estado histopatológico de los ganglios obtenidos en la disección de cuello (pN), se evaluó la significancia estadística con la prueba de *Ji cuadrada*.

▷ RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes: 82 hombres y nueve mujeres (media 66, mediana 68 y rango de 33 a 87 años). Los sitios de origen del tumor se muestran en la **Tabla 1**; el más frecuente fue el glótico con extensión a la subglotis en 38 pacientes, seguido del glótico en 22 pacientes y el supraglótico en 20.

Con base en la clasificación TNM, T3 resultó en 42 pacientes (46%), T4 en 25 (27.5%), T2 en 18 (19.8%)

Tabla 1.

Distribución de los tumores por sub-sitio laríngeo de origen.

Sitio del tumor	N	%
Glótico	22	24.2
Supraglótico	20	21.9
Subglótico	4	4.4
Gloto-supraglótico	7	7.7
Gloto-subglótico	38	41.8
Total	91	100

y, en seis pacientes (6.6%) el diagnóstico inicial fue T1 y debido a recurrencia tumoral posterior al tratamiento con radioterapia fueron candidatos a laringectomía total de rescate; en ellos, la extensión tumoral de la recurrencia fue mayor a la que tenían en el momento del diagnóstico inicial. En 74 pacientes (81.3%), el cuello fue estadificado como cN0 y en 17 (18.7%) como cN(+); entre estos, 10 fueron N1, cinco N2 y dos N3.

La tasa de metástasis ganglionares en la pieza de disección de cuello fue de 33.8% y estaban localizadas en el nivel III en 50% de los casos.

En la evaluación endoscópica pre-operatoria 76 pacientes (83%) tuvieron fijación aritenoides a la fonación. Las variables asociadas a la presencia de metástasis ganglionares fueron: localización tumoral gloto-supraglótica (65%) y la fijación aritenoides (17% *vs.* 0%, $p = 0.048$); ninguno de los pacientes con movilidad aritenoides normal tuvieron metástasis ganglionares en la pieza de disección de cuello. Cincuenta y siete pacientes fueron sometidos a algún tipo de tiroidectomía (parcial o total) durante la cirugía; ocho de ellos (14%) tuvieron infiltración de la glándula tiroides y metástasis ganglionares en el nivel VI; en todos existía extensión tumoral a la subglotis ($p = 0.05$).

► DISCUSIÓN

El factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de laringe es el estado ganglionar (pN). La supervivencia a cinco años es de 50% cuando hay metástasis en los ganglios cervicales.¹⁰

La vigilancia sin tratamiento del cuello en pacientes con metástasis ocultas incrementa la tasa de recaída regional; además hace que identifiquemos pacientes con metástasis voluminosas (N2 o N3) durante el seguimiento, cuando inicialmente eran cN0, impide la identificación de pacientes con alto riesgo que requieran

tratamiento adyuvante y disminuye la posibilidad de rescate quirúrgico a menos de 20%.^{1,2} La mejor forma para poder estadificar el cuello es la disección ganglionar cervical;¹¹ sin embargo, en pacientes cN0 la pieza de disección de cuello es negativa a metástasis en 60% a 80% (pN0).⁴

En pacientes cN0 en los que el tumor no tiene evidente infiltración supraglótica, ni llega a la región epilaringea (altamente linfopílica), la disección ganglionar es tema de controversia y generalmente se realiza cuando transoperatoriamente se identifican ganglios metastásicos; sin embargo, existen otros factores relacionados a la presencia de metástasis cervicales que deben de ser tomados en cuenta para efectuar linfadenectomía electiva en ellos; en la presente serie encontramos que el factor con mayor importancia asociado a la presencia de metástasis ganglionares es la movilidad aritenoides; ninguno de los pacientes que en la evaluación pre-operatoria tuvo funcionalidad aritenoides normal, presentó metástasis en cuello *vs.* 17% ($p = 0.48$) de los que tenían el cartílago aritenoides fijo.

La fijación aritenoides, independientemente de la extensión tumoral endolaringea que exista, implica EMEP y por consecuencia mayor posibilidad de diseminación linfática: la invasión de éste espacio permite que el tumor alcance el área linfopílica supraglótica y no necesariamente esto es evidente en el análisis endoscópico pre-operatorio ya que el tumor puede verse limitado a la cuerda vocal o solo haber incipiente infiltración del ventrículo de Morgagni.

El espacio paraglótico (EPG) es bilateral y se encuentra a los lados del espacio pre-epiglótico; está limitado por la mucosa cordal, el piso del ventrículo de Morgagni y el pericondrio interno del cartílago tiroideos; su importancia radica en que en él se encuentra el músculo tiro-aritenoides que tiene su inserción en la fosa oblonga de la superficie antero-lateral del cartílago aritenoides y que junto con el ligamento vestibular que se inserta en la fosa triangular del mismo cartílago, producen la movilidad aritenoides ipsilateral lo que facilita la fonación y cierre del *aditus* laríngeo en el momento de la deglución; éste músculo, a su vez está rodeado por tejido areolar laxo y grasa por lo que es un área de debilidad para la progresión tumoral; la infiltración tumoral de esta región anatómica se manifiesta inicialmente por fijación cordal y posteriormente por inmovilidad aritenoides;¹² el EPG se extiende superiormente hacia la grasa supraglótica submucosa rica en red linfática e inferiormente se continúa con el cono elástico en la subglotis;^{8,12} el cono elástico a su vez está formado por dos capas de fibras de tejido conectivo que se fijan al anillo cricoideo y a la lámina cricoidea,¹³ esta disposición anatómica explica el por qué los tumores cordales no necesariamente se convierten en

transglóticos por invasión mucosa endo-laríngea, pueden hacerlo submucosamente por el EPG, siguiendo la disposición anatómica de las fibras del cono elástico.

La extensión tumoral hacia el EPG a partir de tumores originados en la glotis puede ser silenciosa y subclínica; endoscópicamente el tumor puede verse limitado a la región cordal pero infiltrar éste espacio en forma submucosa, esto sucede con mayor frecuencia en grandes fumadores (los que consumen más de una cajetilla al día).

Las formas de evaluar la infiltración tumoral al EPG son:

- a. La tomografía computada o resonancia magnética.
- b. La dinámica, por medio de la evaluación clínica de la movilidad aritenoides ipsilateral al lado tumoral; cuando existe infiltración del músculo tiro-aritenoides localizado en el EPG el cartílago aritenoides pierde su movilidad.

La fijación cordal con movilidad aritenoides ipsilateral normal, puede deberse sólo al propio peso del tumor en la cuerda vocal y no necesariamente implica EMEP,¹⁴ de tal manera que no todos los pacientes etapificados como T3 glóticos (con fijación cordal) presentan mayor frecuencia de metástasis ganglionares.

La movilidad aritenoides nos indica la extensión o no del tumor en forma submucosa hacia la región supraglótica; en síntesis, en pacientes con cáncer de laringe etapificados como T3 por fijación cordal, debemos diferenciar entre aquellos en los que la fijación está limitada a la cuerda vocal y los que además, tienen pérdida de la movilidad aritenoides; las tres estructuras anatómicas que controlan la abducción del cartílago aritenoides son el ligamento vocal, el ligamento crico-aritenoides y el cono elástico^{15,16} mismos que son afectados por la EMEP.

► CONCLUSIONES

Con base en nuestros resultados, podemos concluir que en pacientes con cáncer de laringe candidatos a tratamiento quirúrgico inicial, se debe de efectuar evaluación clínica-endoscópica cuidadosa de la movilidad aritenoides; con el objeto de identificar pacientes candidatos a disección electiva-selectiva de cuello; la fijación del aritenoides implica que el EPG ha sido infiltrado y que por esta ruta, el tumor puede diseminarse a la supraglotis, lo que explica la mayor frecuencia de metástasis ganglionares; en pacientes en los que el tumor está limitado a la cuerda aún con fijación de la misma pero con movilidad aritenoides normal el tratamiento cervical no es necesario.

La inmovilidad aritenoides es un predictor de metástasis ganglionares cervicales, independiente de la movilidad cordal.¹⁷

El reciente advenimiento de la asociación de quimio-radioterapia como terapia estándar^{18,19} en cáncer de laringe localmente avanzado con el objeto de conservación orgánica, nos ha hecho reflexionar en cuál es la mejor forma de seleccionar pacientes candidatos a ésta terapia con el objeto de disminuir la frecuencia de persistencia tumoral o recurrencia temprana que implica una tasa mayor de complicaciones en la cirugía de rescate; la funcionalidad laríngea y el tipo de respuesta a dos ciclos de CDDP-5FU probablemente sean los dos indicadores más certeros de respuesta al tratamiento concomitante; por ello hemos iniciado la selección de pacientes candidatos a quimio-radiación con base en éstos dos parámetros; probablemente los pacientes con fijación cordo-aritenoides sean candidatos a laringectomía total²⁰ y disección de cuello electiva o terapéutica en lugar de incluirlos en protocolos de conservación orgánica.

REFERENCIAS

1. Gallegos-Hernández JF, Martínez-Gómez H, Flores-Díaz R. La disección radical de cuello en el cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS). Indicaciones, extensión y radicalidad. *Cir Ciruj* 2002;70:369-376.
2. Andersen P, Cambrero F, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease alter regional failure Turing observation of N0 neck. *Am J Surg* 1996;172:689-691.
3. Lefebvre JL, Buiset E, Coche-Dequeant B, et al. Epilarynx: Pharynx or larynx. *Head Neck* 1995;17:377-381.
4. Yüce I, Çağlı S, Bayram A, Güney E. Occult metastases from T1-2 supraglottic carcinoma: role of primary tumor localization. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1301-1304.
5. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2008;134:536-8.
6. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual. TNM Staging system for the larynx. V.2.2008. Sixth edition*; 2002.
7. Genden EM, Ferlito A, Rinaldo A, et al. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2008;30:103-110.
8. Hagikyan ND, Bastian RW. Surgical therapy of glottic and subglottic tumors. In: Tawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia:Saunders Co 1999;1039-1068.
9. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in OncologyTM. Head & Neck Cancers. Laryngeal Cancer V.1*; 2010.
10. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al. Predictor of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head and Neck* 2009;31:1489-1495.
11. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ. Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck. *J Surg Oncol* 2006;93:464-467.
12. Reidenbach MM. Topographical anatomy and oncologic implications of the anterolateral surface of the arytenoid cartilage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:140-142.
13. Reidenbach MM. The attachments of the conus elasticus to the laryngeal skeleton; physiologic and clinical implications. *Clin Anat* 1996;9:363-370.
14. Dagan, Morris CG, Bennett JA, et al. Prognostic significance of paraglottic space invasion in T2N0 carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007;30:186-190.
15. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1293-1303.
16. Gallegos HJF. Tratamiento actual del cáncer de laringe. *Acta Med* 2008;6:154-157.
17. Brasnu D, Menard M, Fabre A, et al. Partial sprincoid laryngectomies: techniques, indications and results. *J Otolaryngol* 1988;17:173-178.

Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cérvico-uterino; experiencia en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México

High Dose Rate Brachytherapy in Cervico-Uterine Cancer: Experience in the Department of Radio-Oncology from Hospital General de Mexico

Yicel Bautista-Hernández,¹ Michelle Aline Villavicencio-Queijeiro,² Jesús Portillo-Reyes,³ Pomponio José Luján-Castilla,⁴ Juan Montoya-Monterrubio,⁵ Daniel Raymundo Ruesga-Vázquez,⁵ Gabriela Nuñez-Guardado²

▷ RESUMEN

Introducción: Braquiterapia y radioterapia externa (RTE) son esenciales en el manejo de cáncer cérvico-uterino. Braquiterapia (BQT) de alta tasa de dosis (HDR, por sus siglas en inglés), libera una dosis alta de radiación a la lesión primaria y baja a los órganos adyacentes; así hay mayor control local y menor toxicidad a órganos de riesgo.

Objetivo: Determinar el control tumoral y la toxicidad del tratamiento; la homogeneidad de dosis a puntos de prescripción y tolerancia a órganos de riesgo.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de pacientes con cáncer cérvico-uterino no operadas tratadas en la Unidad de Radio-Oncología del Hospital General de México de julio de 2005 a diciembre de

▷ ABSTRACT

Introduction: Brachytherapy and External Radiotherapy are essential in the management of cervical cancer. High dose rate Brachytherapy delivery high dose of radiation to initial lesion and low dose to adjacent organs; so, there is more local control and toxicity less to risk organs.

Objective: Determine the tumor control and toxicity of treatment. The homogeneity of dose at points to prescriptions and risk organs tolerance.

Methods: Descriptive, retrospective and transversal study of patients with cervical uterine cancer without surgery treated in the Department of Radio-Oncology to Hospital General of Mexico, from July 2005 to December 2008. The statistics analyses utilized was T de Student, Wilcoxon and Mann Withney.

1Encargada del Departamento de Braquiterapia del Servicio de Radio-Oncología.

2Médicos Adscritos al Servicio de Radio-Oncología.

3Médico Residente de la Unidad de Oncología.

4Jefe del Servicio de Radio-Oncología.

5Físicos del Servicio de Radio-Oncología.

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

Correspondencia: Dra. Yicel Bautista Hernández. Encinos N°2. Colonia Ampliación Tlacoyaque. Delegación Álvaro Obregón. 01859. México, D. F. Teléfono: 5810 6552.

Correo electrónico: yiselbautista@prodigy.net.mx.

2008. El análisis estadístico fue mediante *t* de Student, Wilcoxon y Mann Withney.

Resultados: Se analizaron 158 pacientes, se excluyeron 39. La media de edad fue 52.3 años (24 a 81), la etapa clínica de mayor presentación fue IIB en 67 pacientes (53.3%). La media de dosis de RTE fue 49.9 Gy (45 a 50.4); 72 pacientes recibieron tratamiento convencional, 41 conformal, seis de intensidad mModulada. Media del tiempo total de tratamiento fue 68.3 días (47 a 123) y entre RTE y BQT de 17 días (2 a 90). Cuatrocientas setenta y dos aplicaciones de BQT: en 115 pacientes cuatro aplicaciones y en cuatro sólo tres. Dosis prescrita por Fracción (Fx) 562 cGy (cuatro Fx en total); la media de dosis total de BQT fue 2220 cGy (1686 a 2302), 106 pacientes (89%) recibieron 2248 cGy. El porcentaje de dosis a puntos "A" de Manchester, fue en 381 aplicaciones de 98% a 100% y en 91 aplicaciones de 95% a 98%. La homogeneidad fue adecuada con diferencia de dosis entre puntos "A" de 0% a 3% en 90% de las pacientes y de 5% en 11 casos; en 157 aplicaciones la diferencia de dosis fue de 0%. La media de dosis total de vejiga en BQT fue 1266 cGy (rango 668 a 1943 cGy) y de recto 1140 cGy (684 a 1787) sin alcanzar significancia estadística para la toxicidad. La media de dosis total a puntos "A" fue de 79.5 Gy (72 a 82), en 104 pacientes fue de 80 Gy. Toxicidad global: 51.2% (aguda 12.6%, crónica 38.6%). Respuesta al final del tratamiento: sin actividad tumoral en 89.9% y con actividad en 10.1%. La media de seguimiento fue 21.12 meses (7 a 50), al final del estudio el control tumoral fue: 83.2% sin actividad tumoral y 16.8% sin control. La persistencia y recurrencia tuvieron relación con el tiempo entre RTE y BQT, $p = 0.025$. El estado final fue 64.7% de pacientes vivas sin actividad tumoral (AT), 18.5% pérdidas sin AT, 12.6% pérdidas con AT y 4.2% vivas con AT.

Conclusión: Resultados de control loco-regional y sobrevida son similares a la bibliografía. Con control completo, 83.2%, vivas sin AT, 64.7%. Sin significancia estadística entre la tolerancia de dosis de órganos de riesgo y toxicidad. Impacto entre el tiempo de RTE y BQT en el control local. Adecuada homogeneidad y similitud de dosis entre las aplicaciones de BQT.

Palabras clave: Braquiterapia, alta tasa de dosis, optimización, toxicidad, México.

Results: To be analyzed 158 patients and exclude 39. The median to age was 52.3 years (24 - 81). Clinical stage more frequently was IIB in 67 patients (53.3%). The median of external radiotherapy dose was 49.9 Gy (45 - 50.4 Gy), 72 patients received conventional treatment, 41 conformal and 6 Intensity Modulate. Median of total treatment time was 68.3 days (47 - 123) and between external radiotherapy and Brachytherapy 17 days (2 - 90). Were 472 applications of Brachytherapy, in 115 patients 4 applications and 4 patients only 3. Prescript dose by fraction was 562 cGy (total 4 fractions), the median to total dose of Brachytherapy was 2220 cGy (1686 - 2302), 106 patients (89%) received 2248 cGy. Percent of dose to points "A" of Manchester was in 361 applications of 98% - 100% and 91 applications of 95% - 98%. The homogeneity was suitable with difference to dose between points "A" of 0% - 3% in 90 patients and 5% in 11; 157 applications of difference was 0%. Median total dose in bladder to Brachytherapy was 1266 cGy (668 - 1943) and rectum 1140 cGy (684 - 1787) without get up statistic significance for toxicity. Median total dose to points "A" was 79.5 Gy (72 - 82) in 104 patients received 80 Gy. Global toxicity 51.2% (acute 12.6% and chronic 38.6%). Final response of treatment was 89.9% without activity tumoral, with activity 10.1%. Median follow-up was 21.12 months (7 - 50). To final of study the tumoral control was 83.2% without activity and 16.8% without control. The persistence and recurrence had relation with time between external radiotherapy and brachytherapy, statistics significance ($p = 0.025$). Final stage was 64.5% patients lives without activity tumoral, 18.5% lost without activity, 12.6% lost with activity, finally 4.2% lives with activity.

Conclusion: Outcome to locoregional control and survival are similar to literature. 83.2% with complete control, 64.7% lives without tumoral activity. There isn't statistics significance between dose tolerance and toxicity to risk organ. Impact between external radiotherapy and brachytherapy in the tumoral control. Suitable homogeneity and similar dose among the applications of brachytherapy.

Keywords: Brachytherapy, high dose rate, optimization, toxicity, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico-uterino es el segundo más común en el mundo, después del cáncer de mama en mujeres. En las dos décadas pasadas, el cambio más importante en el tratamiento de las pacientes portadoras de esta entidad ha sido para mejorar la sobrevida (SV) y el control local (CL); esta fue la utilidad de quimio-radioterapia (QT-RT) concomitante. En pacientes con alto riesgo, el platino parece ofrecer un beneficio significativo en el control local y a distancia, así como en la SV.

En etapas localmente avanzadas, los resultados sobre cáncer cérvico-uterino son pobres, la adición de quimioterapia mejora tanto la SV libre de recurrencia local como la SV libre de enfermedad. Con cisplatino semanal, se alcanzan respuestas clínicas completas hasta en 60% a 85% en cáncer localmente avanzado y el beneficio en la SV es de 30% a 50% en EC IB2-IV.¹⁻⁴

En la práctica clínica, las etapas iniciales (según FIGO IA - IIA) son generalmente tratadas con cirugía o radioterapia externa (RTE) combinada con braquiterapia (BQT), mientras que el estándar de tratamiento en etapa IIB - IVA es QT-RT concomitante, seguido de BQT. La tasa de control local de RTE más BQT es de 88% a 93% para ECI, 66% a 88% ECII, 48% a 63% EC III. El tratamiento con braquiterapia es un componente esencial en el tratamiento de carcinoma cérvico-uterino.

La BQT es un componente fundamental debido a que libera una dosis alta y localizada a la lesión cervical primaria y al tejido parametrial adyacente; mientras que se minimiza la dosis al tejido sano.⁴ La BQT de baja tasa de dosis (LDR. Por sus siglas en inglés) ha sido utilizada por cerca de un siglo y la de alta tasa de dosis (HDR, por sus siglas en inglés) por casi 30 años; la primera se define como una dosis de 0.4 - 2 Gy/hora y la segunda mayor de 12 Gy/hora. La braquiterapia HDR ha sido ampliamente utilizada en Asia y en Europa, actualmente en el norte y sur de América.^{1,2}

La prescripción a puntos "A" por Todd y Mederith en 1938, y luego revisada en 1953, es aceptada como puntos de referencia en el tratamiento de BQT inicialmente en baja tasa de dosis; los puntos "A" tradicionalmente cruzan el uréter y la arteria uterina en el triángulo paracervical y es considerado un punto crítico en la tolerancia de radiación. Esta definición de puntos "A" provee una planeación de dosis de BQT y de RTE, en recientes estudios publicados se siguen aún utilizando.⁴

En la actualidad, la BQT de alta tasa utiliza fuentes de Iridio¹⁹²; así, el uso de HDR ofrece un tratamiento ambulatorio de la paciente, fácil protección de radiación, bajo costo y mejoría en la distribución dosis-tumor.

Recientes recomendaciones de la *American Society Brachytherapy* (ASB), también aclaró algunas controversias en la dosis óptima y los esquemas de fraccionamiento de HDR. La BQT de alta tasa es el resultado de un desarrollo tecnológico en la manufactura de fuentes radioactivas de alta intensidad, control remoto sofisticado de carga diferida y *software* de planeación de tratamiento. Hay casi tres décadas de experiencia comparando LDR *vs.* HDR, sobre cáncer cérvico-uterino; sin embargo, aún persisten las controversias en reconocer la eficacia y la seguridad de BQT, HDR *vs.* LDR. Desafortunadamente estudios prospectivos y aleatorios fase III bien diseñados comparando LDR *vs.* HDR, no han sido aún publicados.¹⁻⁴

En un meta-análisis con cinco estudios aleatorizados que totalizan 2145 pacientes comparando BQT HDR *vs.* LDR, se señala que la SV total y el control local fueron similares en ambos grupos en etapas I, II y III. Sin embargo, varios resultados en EC III han sido informados, como el de Vahrson y Romer, que refieren una tasa de SV mayor en pacientes con ECIII tratadas con BQT HDR comparado con lo que indica Ferring y colaboradores,⁵ en donde obtiene un pobre resultado con HDR comparado cuando se tratan con baja tasa; en donde la SV y sobrevida libre de enfermedad (SVLE) a cinco años fue estadísticamente superior en el grupo de baja tasa. En relación con la toxicidad para ambos grupos, fue similar y sin diferencia significativa, como lo reportado en otras publicaciones sobre toxicidad aguda grado I y II, del tipo de la cistitis o proctitis y la crónica predomina más proctitis.^{2,6-9}

En un reciente estudio incluye a cinco instituciones que han realizado dosimetría al inicio y al término de la aplicación intracavitaria de BQT de baja tasa; se demostró que la tasa de dosis de puntos calientes en vejiga y recto se incrementa durante el tratamiento en un promedio de 7% y 19% respectivamente y con un cambio insignificante en la tasa de dosis a los puntos "A".

Teóricamente, la HDR tiene mayor probabilidad de efectos tardíos en un nivel dado para el control tumoral; sin embargo, el fraccionamiento en alta tasa parece compensar esas diferencias en el tumor y los efectos en el tejido normal por un incremento en la tasa de dosis. A pesar de las desventajas radiobiológicas mencionadas por Eifel.¹⁰ La posibilidad de optimización de la distribución de dosis y la menor oportunidad de desplazamiento de los aplicadores, sobrepasa esa desventaja. Además, la variación de los tiempos de las posiciones con una fuente única que se detiene permite una variación casi infinita de la longitud efectiva de la fuente y de las posiciones de la fuente, lo cual permite un mayor control de la distribución de dosis y potencialmente menor morbilidad.²

La dosis y esquema de la braquiterapia HDR no ha sido del todo establecida; el tamaño de la fracción y su número depende de la dosis de RTE; si se utilizan dosis bajas de tele-terapia, deben darse tamaños de fracción mayor en BQT de alta tasa o bien aumentar el número de fracciones,^{6,7} los rangos van de 530 cGy a 750 cGy en cuatro a seis sesiones (una a dos por semana); hay estudios que recomiendan 21 Gy en tres fracciones, aunque para pacientes con cáncer localmente avanzado se indican hasta 28 Gy; si la dosis de RTE es de 45 Gy - 50 Gy se completa con BQT para alcanzar dosis de 80 Gy a 85 Gy en lesiones iniciales, en tumores avanzados se alcanza 85 a 90 Gy.^{9,11,12}

La braquiterapia convencional se basa en recomendaciones del ICRU 38, con puntos de referencia como "A" y "B", entendidas como las dosis a parametrio y pared pélvica, respectivamente, así como puntos de vejiga y recto, considerados como los órganos de riesgo (OR). La dosis liberada al volumen blanco, vejiga y recto no se correlaciona con los puntos de referencia del ICRU 38. La dosis máxima al tejido normal puede predecir las complicaciones tardías,¹³ así se demuestra que en el plan convencional se sobreestima la cobertura de dosis a puntos "A" y subestima la dirigida a los OR, por lo que la cobertura resulta insuficiente al volumen de tratamiento o una sobredosis al tejido normal. Datta y colaboradores, han demostrado que el porcentaje del tumor cubierto por la dosis prescrita a los puntos "A", está en el rango de 68% a 100% en el plan convencional; esta proporción depende del volumen tumoral así como del tiempo de BQT intracavitaria. El moderno plan de tratamiento de BQT se basa en la tomografía computarizada (TC) o por imagen de resonancia magnética (IRM) con distribución de dosis tridimensional (3D); este tratamiento permite mejor determinación de distribución de dosis en diferentes volúmenes, como grueso del volumen tumoral (GTV), volumen blanco clínico (CTV) y OR mediante histogramas que los determinan.^{12,14,15} Desde 2004 se publicaron las guías para BQT en cáncer cérvico-uterino basadas en imagen.¹¹

Comparando el plan de tratamiento convencional con imagen guiada 3D, generalmente sobreestima la dosis mínima liberada al volumen blanco y subestima la dosis máxima a vejiga y recto. La planeación 3D permite la evaluación de la distribución de dosis aplicada a cierto volumen como GTV, CTV u órganos de riesgo.² Esta ventaja es debida a que se puede delinear adecuadamente el volumen blanco así como los órganos de riesgo, mejorando considerablemente la conformidad de la dosis que con RTE convencional.^{15,16}

En el tratamiento 3D no se eliminan los puntos de referencia ya conocidos, sino que se agregan los volúmenes

de radiación y delineación de órganos de riesgo.¹⁶⁻¹⁸ El Grupo de Trabajo de Braquiterapia de Imagen Guiada (IGBWG) propone determinar el Grueso del Volumen Tumoral (GTV1) definido por imagen. GTV: GTV1 más tumor palpable o visualizado clínicamente, GTV + cx (cérvix entero), pCTV (CTV del tumor primario): GTV+ cx y 1 cm de margen. Este grupo si incluye rCTV: pCTV más ganglios linfáticos regionales. El grupo de trabajo del ESTRO de gineco-oncología define el pCTV: GTV + útero completo + tejido parametrial + 2 cm por lo menos de vagina normal, esta última definición del CTV se presentó la reunión de Barcelona de 2004 por Subir Nag.¹⁶⁻²³

En relación con los OR, se delinear los contornos y en algunas instituciones también realizan los contornos de las paredes de éstos, si bien sólo tiene importancia cuando el volumen es mayor de 2cm³, en el caso de la vagina se contornea el órgano completo. La determinación de dosis-volumen se basa en un histograma, los autores describen que "V100" es la dosis prescrita a los puntos "A" que cubre el GTV y CTV; se prefiere que los puntos "A" se determinen en los aplicadores según la Sociedad Americana de BQT. El resultado de esta prescripción de dosis es que puede no ser igual a la dosis que cubre el V100. La dosis máxima en OR debe especificar la dosis en cualquier punto dentro de la pared de vejiga o recto.²⁴⁻²⁷

Yosshiok y colaboradores, comunicaron la viabilidad de una posición deseada basada en anatomía y un método de optimización inversa. La prescripción de dosis está determinada por las restricciones de dosis en el volumen blanco y OR. Actualmente se realizan algoritmos de planeación inversa, como lo que se hace en radioterapia de intensidad modulada basada en anatomía.^{17-20,26,27}

▷ OBJETIVO

Determinar el control tumoral y la toxicidad de braquiterapia así como la homogeneidad de dosis a puntos de prescripción y tolerancia a órganos de riesgo.

▷ MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal de pacientes con cáncer cérvico-uterino tratadas con braquiterapia de alta tasa de dosis en la Unidad de Radio-Oncología del Hospital General de México, del periodo comprendido entre julio de 2005 a diciembre de 2008.

Todas las pacientes contaban con diagnóstico histopatológico del Hospital General, estudios de laboratorio

completos y de gabinete para descartar enfermedad a distancia, así como recto y cistoscopia para determinar extensión de la enfermedad en las pacientes que estuviera indicado. *Criterios de inclusión:* Pacientes de cualquier edad, con etapa clínica I-IVA; pacientes que no fueran operadas y que hayan recibido quimio-radioterapia concomitante o radioterapia externa sola; seguimiento mínimo de seis meses. *Criterios de exclusión:* Pacientes operadas, que hayan recibido primera fase de tratamiento fuera de la unidad, etapa clínica IVB y con seguimiento menor a seis meses.

La recolección de los datos fue mediante la revisión del expediente clínico, así como del expediente de física. El análisis estadístico fue a través de *t* de Student, Wilcoxon, *Ji cuadrada* y Mann Whitney en el programa SPSS versión 15.

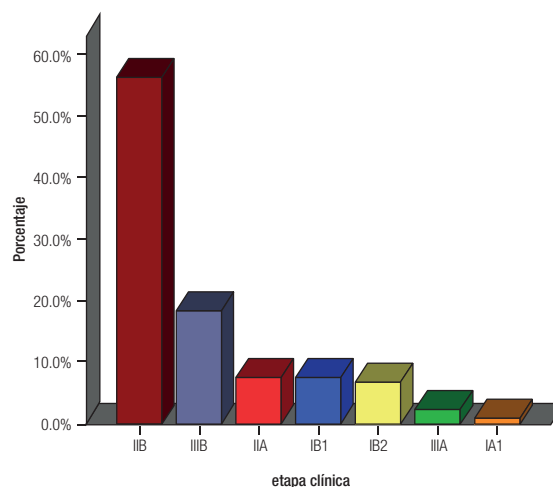
► RESULTADOS

Se analizaron 158 expedientes y se excluyeron 39, por no contar con los criterios de inclusión. Se integraron 119 casos, con una media de edad de 52.3 años (rango 24 a 81), el grupo de edad más afectado fue 40 a 49 años (42 pacientes), seguido de 50 a 59 (26 pacientes) y 60 a 69 (25 pacientes), el resto distribuido en el rango ya comentado. La etapa clínica de mayor presentación fue IIB en 67 pacientes (56.3%), seguido de IIIB en 22 pacientes (18.5%), el resto se muestra en la **Figura 1**. El subtipo histopatológico más frecuente fue el epidermoide en 101 casos (84.9%), adenocarcinoma (11.8%) y neuroendocrino (3.4%).

Recibieron tratamiento con quimio-radioterapia concomitante 67 (56.3%) y 52 (43.7%) sólo radioterapia. La media de dosis de RTE fue de 49.9 Gy (rango 45 a 50.4); así, 115 pacientes (78.8%) recibieron 50 Gy. La técnica de tratamiento fue convencional en 72 pacientes (60.5%), con energía de cobalto 60; radioterapia conformal en 41 pacientes (34.5%); 10 pacientes (18MV) y 31(10MV) y radioterapia de intensidad modulada en seis pacientes (18MV). El agente quimioterapéutico más utilizado fue cisplatino semanal (63 pacientes), tres carboplatino y una carboplatino-taxol.

La media del tiempo total de tratamiento fue 68.3 días (rango 47 - 123), la mayor proporción de pacientes (41) estuvo en el rango de 60 a 69 días, 30 pacientes (51 a 59 días); sólo cuatro pacientes en el rango 47 a 50 días y seis de 100 - 123. La media del tiempo entre RTE y braquiterapia fue 17 días (rango dos a 90), mediana de 14 días. En el rango de 11 a 19 días 44 pacientes, 23 casos (seis a 10); en los extremos 15 pacientes en el rango de dos a cinco días y una mayor a 90 días.

Figura 1.
Distribución por etapa clínica.



En 119 pacientes se realizaron 472 aplicaciones de braquiterapia, 115 recibieron cuatro fracciones y cuatro, sólo tres. La media de dosis por fracción fue 553.4 cGy (rango 303 a 562), mediana fue 562 cGy; la media de dosis total de braquiterapia administrada fue 2220 cGy (rango 1686 a 2302), mediana 2248 cGy; en 106 pacientes la dosis total de braquiterapia fue 2248 cGy. En relación con la dosis prescrita, 94% de las pacientes recibieron 562 cGy por fracción; de las 472 aplicaciones, 381 recibieron de 98% a 100% de la dosis prescrita y de éstas, 187 recibieron 100%, asimismo, la diferencia de dosis entre puntos "A" fue de 0% a 3% en 429 aplicaciones y en 157 la diferencia fue de cero.

En lo que respecta a la dosis a órganos de riesgo, la media de dosis total recibida con BQT a vejiga fue 1266 cGy (rango 668 a 1943), mediana de 1249 cGy, y en recto la media fue 1140 cGy (rango 684 a 1787), mediana 1183 cGy. La media de dosis total a los puntos "A" (RTE + BQT) fue de 79.5 Gy (rango 45 a 50.4), mediana de 80 Gy, 104 pacientes recibieron 80 Gy, nueve 75 Gy a 79 Gy, cuatro de 72 Gy - 74 Gy y finalmente dos pacientes con dosis de 82 Gy. La toxicidad generada por el tratamiento fue en forma global del 51.2%, aguda en 15 pacientes (12.6%) (**Figura 2**) y crónica (**Figura 3**), en 46 (38.6%).

La presentación de toxicidad aguda fue con una media de dosis en vejiga de 1426 cGy y de recto 1170 cGy y

Figura 2.
Toxicidad aguda.

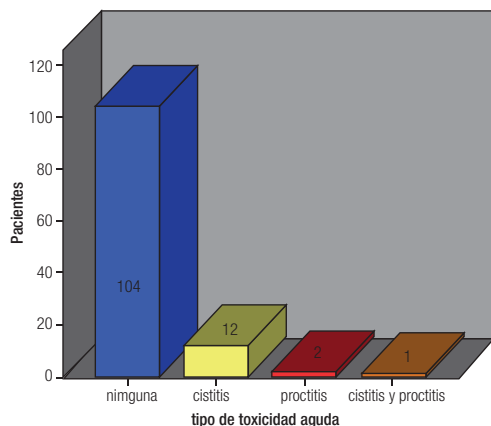
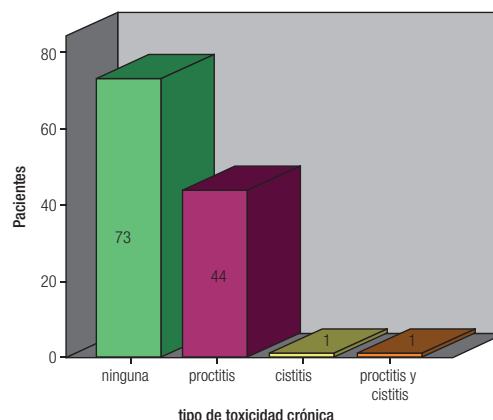


Figura 3.
Toxicidad crónica.



la dosis media para generar toxicidad crónica fue en vejiga 1266 cGy y recto 1140 cGy, todas estas por debajo de las tolerancia aceptadas en braquiterapia de alta tasa de dosis para estos órganos de riesgo. Al realizar es análisis estadístico, no hubo significancia entre la toxicidad y la dosis a los órganos de riesgo ($p = 0.05$). La cistitis predominó en la toxicidad aguda y fue grado uno en 11 pacientes, sólo dos pacientes tuvieron proctitis grado uno y una paciente presentó proctitis y cistitis grado uno. La proctitis predominó como toxicidad crónica, grado uno en 42 pacientes, grado dos y tres en una paciente, respectivamente; cistitis grado uno en una paciente y finalmente cistitis y proctitis grado uno en una paciente.

Al mes de terminado el tratamiento de radioterapia, la respuesta tumoral encontrada fue: pacientes sin actividad tumoral evidente en ningún sitio, 107 (89.9%), las 12 restantes con actividad tumoral (ocho con persistencia, dos con enfermedad a distancia y dos con ambas situaciones). La media de seguimiento fue de 21.12 meses (siete a 50); al final del estudio, 99 pacientes (83.2%), estaban libres de actividad tumoral y las 20 restantes, con actividad en diferentes sitios (**Figura 4**), distribuidas como sigue: ocho persistencia, tres recurrencia, dos persistencia, cuatro persistencia y enfermedad a distancia, dos recurrencia y enfermedad a distancia. Al realizar el análisis estadístico sobre la persistencia tumoral y la recurrencia, se evidenció que tuvo relación directa con el

tiempo entre RTE y braquiterapia, $p = 0.025$, y cuando se analizó si la presencia de actividad tumoral se correlacionaba con el tiempo total de tratamiento o la dosis total a puntos "A", no hubo evidencia. De las 20 pacientes que no tuvieron control la distribución fue la siguiente: una paciente en EC IB1 y IIA, tres IIB con persistencia, tres IIB y dos IIIB con recurrencia, una paciente IB1 y IIA, ocho IIB, una IIIA y cuatro IIIB con enfermedad a distancia. El control completo de las pacientes iniciales por etapa clínica fue en IA1 (1/1), IB1 (8/9), IB2 (8/8), IIA (8/9), IIB (55/67), IIIA (2/3), IIIB (17/22).

El estado final de las pacientes fue: 77 (64%) vivas sin actividad tumoral; 22 (18.5%) perdidas sin actividad; 15 (12.5%) perdidas con actividad tumoral y cinco (4.2%) vivas con actividad tumoral (**Figura 5**). No se presentó ningún fallecimiento. Las pacientes vivas, sin actividad tumoral, fueron seis en EC IB1, IB2 y IIA, 45 IIB y 14 IIIB, perdidas sin actividad tumoral fue una IA1, dos IB1, IB2 y IIA, 10 IIB, dos IIIA, tres IIIB; perdidas con actividad tumoral fueron: una IB1 y IIA, 10 IIB y tres IIIB. Vivas con actividad fueron dos IIB, una IIIA y dos IIIB.

► DISCUSIÓN

El papel que juega la radioterapia en cáncer cérvico-uterino ha sido, y sigue siendo, fundamental. Actualmente la combinación con agentes quimioterapéuticos ha

Figura 4.

Control tumoral al final de estudio.

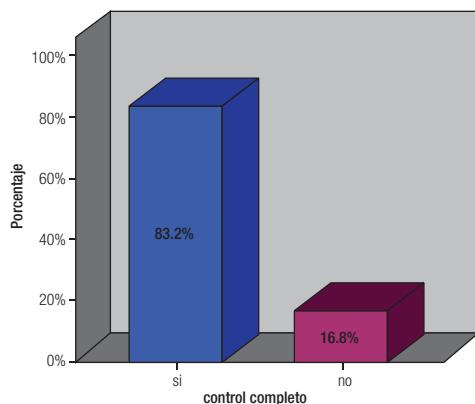
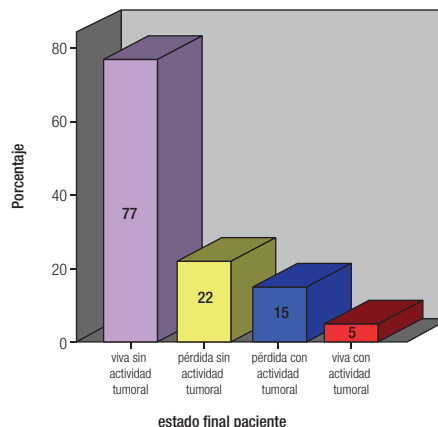


Figura 5.

Estado tumoral final del paciente.



incrementado el porcentaje de control local, de periodo libre de enfermedad y de supervivencia total. El tratamiento con radioterapia debe incluir la radioterapia externa y braquiterapia. Con las nuevas técnicas de tratamiento 3D, la RTE ha mejorado la cobertura del volumen tumoral; lo mismo sucede con braquiterapia, por muchas décadas el uso de baja tasa de dosis dio aceptables resultados; pero la BQT de alta tasa de dosis con Iridio¹⁹² ha ganado popularidad debido a sus ventajas, como lo es el manejo de la fuente radioactiva a control remoto con lo cual se evita la exposición del personal ocupacionalmente expuesto, evita hospitalizaciones, optimiza la dosis y logra una mejor distribución en el volumen de tratamiento y menor dosis a órganos de riesgo.¹⁻⁴ Actualmente, la braquiterapia 3D es el tratamiento ideal en esta área, ya que comparado con BQT bidimensional hay una mejor cobertura del volumen a tratar porque la definición del volúmenes está dado mediante imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética, lo que disminuye aún más la dosis a órganos de riesgo, porque se manejan restricción de dosis y se asegura que 100% de la dosis cubra el volumen de tratamiento. Aún en muchos paciente que no cuentan con BQT guiada por imagen, el manejo convencional se realiza mediante placas ortogonales y prescripción basada en el ICRU 38 (puntos "A" de Manchester, órganos de riesgo).¹⁸⁻²²

Las primeras publicaciones de braquiterapia de alta tasa indican que el control local y la supervivencia son similares,

pero que la toxicidad sobre todo crónica es mayor con ésta cuando se compara con baja tasa, aunque otros autores han informado menor toxicidad debido a que con alta tasa es factible una adecuada optimización de la dosis. Ahora con las nuevas modalidades estas limitaciones han mejorado.

En el presente estudio se analizaron 119 pacientes con una media de edad de 52.3 años. El grupo de edad más afectado fue el de 40 a 49 años como se informa en la literatura. En lo que se refiere a la etapa clínica, la IIB fue la más afectada (63%), seguida de IIIB (18.5%). El subtipo histopatológico más frecuente fue epidermoide (84.9%), seguido de adenocarcinoma (11.4%) y neuroendocrino (3.7%), este último con mayor porcentaje que lo informado en las revisiones y con peor pronóstico.¹⁻⁴

Poco más de la mitad de los casos (56.3%), recibieron tratamiento concomitante de quimio-radioterapia, aunque es el estándar de manejo, no todas las pacientes son candidatas, la mayoría que no recibió quimioterapia fue por bajos niveles de depuración de creatinina, de las cuales sólo tres recibieron carboplatino y una carboxotaxol. La dosis en general de RTE fue de 50 Gy en 115, la media de dosis fue 49.9 Gy (rango de 45 a 50.4); en cuanto a la técnica y energía, la mayoría se trató en forma convencional (60.5%) con energía de cobalto 60; 34.5% en conformal, 31 pacientes con 10 MV, 10 con 18 MV y seis pacientes con radioterapia de intensidad modulada. Uno de los principales factores pronósticos

en el control tumoral es el tiempo total de tratamiento; por cada día extra en el tiempo de proyección, la pérdida del control tumoral es de 0.9% a 1.2%;¹⁻² en este estudio no se evidenció correlación con el control tumoral, aunque la media del tiempo fue de 68.3 días y 41 pacientes estuvieron en el rango de 60 a 69 días. Con base en la bibliografía, el tiempo ideal debe ser de 52 a 56 días;¹⁻² es evidente que estamos fuera de este rango, ya que sólo en 30 pacientes éste estuvo entre 50 a 59 días y únicamente cuatro, de 47 a 50 días. Las causas del alargamiento del tratamiento son multifactoriales, el tiempo entre el término de RTE y el inicio de BQT es una de las causas; la bibliografía indica que no debe exceder idealmente ocho días; en este estudio, 41 pacientes estuvieron en el rango de 11 a 19 días, sólo 15 de dos a cinco días y los tiempos más largos fueron en 54 y 90 días con una paciente cada uno. Sólo Chen y colaboradores, concluyeron que el tiempo ideal entre RTE y BQT de alta tasa de dosis debe ser menor a ocho días.

En cuanto a los fraccionamientos, no hay un estándar; van desde 5 Gy, 6 Gy o 7 Gy por fracción, y de cuatro, cinco o seis fracciones; en nuestra institución indicamos 562 cGy por fracción (cuatro en total) para un total de 2248 cGy a los puntos "A" de Manchester, esta dosis es equivalente según el modelo lineal cuadrático a 30 Gy en BQT de baja tasa de dosis. Logramos prescribir 562 cGy por fracción en 94% de las pacientes y de las 472 aplicaciones realizadas, en 381 los puntos "A" recibieron 98% a 100% de la dosis prescrita; de estas 187 recibieron 100%, en BQT HDR convencional no es fácil lograr una adecuada distribución de dosis, aun cuando se tenga una optimización ideal, ya que hay variación entre cada aplicación y el personal que la realiza, aunque sea el mismo en todo el tratamiento. Con respecto a la diferencia de dosis entre los puntos "A" de Manchester, en 429 aplicaciones la diferencia fue de 0% a 3%, que es un bajo porcentaje y que indica una adecuada homogeneidad de dosis entre éstos. De las 429 aplicaciones, en 157 la diferencia fue cero; que resulta un orientador de que la dosis prescrita cubre adecuadamente los puntos de referencia según el ICRU 38 y un adecuado control tumoral es otorgado. La dosis total a puntos "A" (RTE +BQT) fue de 80 Gy en 104 pacientes, la bibliografía señala el precedente de que la dosis para lesiones más avanzadas es de 85 Gy a 90 Gy. Si consideramos que la mayoría de los pacientes se encuentran en EC IIB, la dosis está en el límite para control tumoral. Nueve pacientes recibieron 75 Gy a 79 Gy y la mayor proporción fue IIB; cuatro recibieron 72 Gy a 74 Gy y se manejaron con cirugía complementaria (histerectomía extra-fascial). La dosis total a puntos "A" es otro de los factores importantes en el control tumoral.¹

Las dosis que recibieron los órganos de riesgo con BQT están dentro del rango (media de dosis recto = 1149 cGy, vejiga = 1266 cGy); en cada fracción del tratamiento en la mayoría de los pacientes no se rebasa 70% de la dosis administrada en cada tratamiento de BQT. La toxicidad aguda es de 12.6% y crónica de 38.6%, similar a lo que se reporta en la información asequible; algunas series indican que la toxicidad es mayor que con BQT de baja tasa, ya que el tamaño de la fracción es mayor, otros debaten este resultado.⁶⁻⁹ En nuestro estudio, al realizar el análisis estadístico de la relación sobre la toxicidad y la tolerancia a órganos de riesgo, no hubo significancia. La presencia de toxicidad es independiente de la dosis recibida a órganos de riesgo, tal y como lo comenta Petereit. En términos generales, el grado de toxicidad fue uno en la mayor parte de los pacientes como se describe en las revisiones.

El control tumoral al terminar el tratamiento fue bueno en 107 casos (89.9%), 12 pacientes tenían persistencia; mismas que se enviaron a tratamiento de salvamento. Las dos que tenían enfermedad distancia y las que presentaban también persistencia se enviaron a manejo sistémico. El seguimiento máximo fue de cuatro años dos meses y el mínimo de siete meses; los resultados al final del estudio son similares a los que se comentan en la bibliografía, con un control tumoral completo en 83.2% (99 pacientes), 16.8% con actividad tumoral: la mayoría (nueve pacientes) con enfermedad a distancia, tres recurrieron y dos continuaron con persistencia que fueron las que se enviaron a terapia sistémica inicialmente, cuatro pacientes con persistencia y enfermedad a distancia y dos con recurrencia y metástasis a ganglios para-aórticos. No hubo significancia estadística entre la dosis total a puntos "A" y el tiempo total de tratamiento con la presencia de recurrencia o persistencia; pero si fue significativo ($p = 0.025$) el intervalo de tiempo entre RTE y el inicio de BQT. Los reportes indican que el mayor tiempo entre el inicio de la BQT y el término de la RTE son factores para la recurrencia y la pérdida del control tumoral como fue evidente en este estudio. La mayoría de los pacientes con actividad tumoral tenían EC IIB, hay que recordar que fue la etapa de mayor presentación.

Así, al final del estudio 77 pacientes (64.7%) estaban vivas y sin actividad tumoral; durante el seguimiento, 22 pacientes sin actividad tumoral se perdieron (después de un año); 15 pacientes (12.6%) se perdieron con actividad tumoral (local y a distancia), cinco pacientes en seguimiento con actividad a distancia (metástasis pulmonares), estaban en control con agentes quimioterapéuticos. Así, los resultados son muy similares a los recuperables en la bibliografía biomédica mundial.

► CONCLUSIÓN

Los resultados encontrados en nuestro estudio sobre control local y sobrevida, son similares a lo mostrado en la bibliografía. Tuvimos un control tumoral completo en 83.2% y al final del estudio, 64.7% pacientes estaban vivas y sin actividad tumoral. La toxicidad global fue de 51.2%, con mayor proporción la crónica; sin embargo, al realizar el análisis estadístico, no hubo relación entre ésta y la dosis de tolerancia a órganos de riesgo, a diferencia de lo que se comenta en muchas series. Encontramos un impacto en el control local, cuando el tiempo entre radioterapia externa y braquiterapia se alarga, ya que un incremento de éste se correlaciona con persistencia o recurrencia tumoral, siendo significativo. En 89.5% de las pacientes se prescribieron 2248 cGy con braquiterapia de alta tasa, que es equivalente a 30 Gy en baja tasa, logrando que 80% de las aplicaciones recibieran de 98% a 100% de la dosis a los puntos "A" de Manchester y que la diferencia de dosis de entre estos puntos fuera de entre 0% a 3% en 90% de las aplicaciones; esto demuestra que la homogeneidad de dosis es adecuada y similar entre las aplicaciones. Con braquiterapia convencional se pueden realizar adecuados procedimientos, sobre todo en sitios donde no se cuente con braquiterapia 3D.

REFERENCIAS

- Atahan IL, Onal C, Ozyar E, et al. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:833-842.
- Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, de Fendi LI. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:47.
- Datta NR, Srivastava A, Maria Das KJ, et al. Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intracavitary brachytherapy in cervical cancer. *Brachytherapy* 2006;5:223-229.
- Wang KL, Yang YC, Chao KS, et al. Correlation of traditional point A with anatomic location of uterine artery and ureter in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:498-503.
- Ferrigno R, Ribero P, Novaes S, Cassio A. High-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 2001; 50: 1123-35.
- Wang B, Kwon A, Zhu Y, et al. Image-guided intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervix cancer: A single institutional experience with three-dimensional CT-based planning. *Brachytherapy* 2009;8:240-7.
- Nag S, Erickson B, et al. Recomendaciones de la sociedad Americana de Braquiterapia, para la Braquiterapia de alta tasa de dosis para carcinoma de cérvix. *IJROBP* 2000;48:201-212.
- Clark B, Souhami L, Roman T, Chappell R. The prediction of late rectal complications in patients treated with high-dose rate brachytherapy for carcinoma on the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1997;38:989-93.
- Onal C, Arslan Gr, Topkan E, et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *Exp Clin Cancer Res* 2009;28:95.
- Eifel PJ. Carcinoma of the cervix. 38th Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Los Angeles Convention Centre. 1996;213:1-20.
- Petereit D, Sarkaria J, Potter D. High-dose- rate versus low-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence- the University of Wisconsin experience. *I J Radiat Oncol Biol Physics* 1999;45: 1267-7412.
- van de Bunt L, van Der H, Ketersaars M, et al. Convencional conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2006;64:189-96.
- Petereit D, Potter D. High-dose- rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of the late complications. *I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 2004; 50: 528-34.
- van de Bunt L, Ina M, Jürgenliemk S, et al. Motion and deformation of the target volumens during IMRT for cervical cancer: What margin do we need? *Radiotherapy Oncol* 2008;88:233-40.
- Bonin S. Planeation of treatment volume in the cervical cancer with conformational therapy (3D). *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1998;34:77-87.
- Zumino S. Radiotherapy conformational in the uterine cervix vs. treatment conventional. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1999;44:53-59.
- Mai J, Erickson B, Rownd J, Gillin M. Comparison of four different dose specification methods for high dose rate intracavitary radiation for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2001;51:1131-41.
- Haei-Meder C, Pöter R, van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO. Working Group (I): Concepts and terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother and Oncol* 2005;74:235-45.
- Pöter R, Haei-Meder C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO. Working Group (II): Concepts and terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother and Oncol* 2006;78:67-77.
- NAG. Proposed guidelines of image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report form Image. Guide Brachytherapy Working. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1172-204.
- Chang S, et al. Recommendations form Image-based intracavitary brachytherapy of cervix cancer: The Gyn Gec ESTRO Working Group point of view. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-72.
- Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother and Oncol* 2006;78:185-93.
- Takimoto. Anatomy-based inverse optimization in high dose rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of incidence of acute genitourinary toxicity between anatomy-based inverse optimization and geometric optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1360-6.
- Lesard E, Hsu IC, Pouliot J. Inverse planning for interstitial gynecologic template brachytherapy: Truly anatomy based planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1243-51.
- DeWitt K, Hsu J, Speight J, et al. 3D inverse treatment planning for the tandem and ovoid applicator in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1270-74.
- Mai J, Erickson B, Rownd J, et al. Comparison of four different dose specification methods for High- Dose-Rate intracavitary radiation for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1131-1141.
- Chajon E, Dumas I, Touleimat M, et al. Inverse Planning Approach for 3-D MRI-Based Pulse-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy in cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:955-61.

Genes de proliferación y apoptosis como factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama: hacia una medicina personalizada

Proliferation and apoptosis genes as prognostic and predictive factors in breast cancer: towards personalized medicine

Héctor Maldonado-Martínez,¹ Miguel Ángel Pluma-Jiménez,² Rocío Grajales-Álvarez,² Jorge Guadarrama-Orozco,² Vicente Valero-Castillo,³ Alejandro Silva,² Francisco Javier Ochoa-Carrillo,⁴ Isabel Baeza-Ramírez,⁵ Horacio Astudillo-de la Vega^{3,6}

▷ RESUMEN

Múltiples líneas celulares inmortales se caracterizan por diversas alteraciones genéticas, como mutaciones de genes clave en la apoptosis inducida por quimioterapia. Lo anterior explica porque algunas neoplasias sin haber recibido tratamiento previo son quimiorresistentes (resistencia tumoral innata). La co-amplificación de HER-2/*neu* y la topoisomerasa II juegan un papel determinante en la quimiosensibilidad. La apoptosis es un importante mecanismo regulador en el crecimiento y desarrollo celular que conduce a la carcinogénesis. Al perder el equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular o apoptosis, se favorece la tasa de crecimiento o de remisión

▷ ABSTRACT

*Multiple immortal cell lines are characterized by genetic alterations such as mutations of key genes in apoptosis induced by chemotherapy. This explains why some tumors without prior treatment are chemically resistant (innate tumor resistance). The coamplification of HER-2/*neu* and topoisomerase II plays a role in chemo-sensitivity. Apoptosis is an important regulatory mechanism in cell growth and development that leads to carcinogenesis. By losing the balance between cell proliferation and cell death or apoptosis, increases the rate of tumor growth or remission. Because many antineoplastic drugs require apoptotic pathway to induce cell death, the parameters of cellular proliferation and apoptosis are targets of study as predictors of response to chemotherapy. It has*

1Alumno del Programa de Doctorado Biomedicina y Biotecnología Molecular de la ENCB-IPN.

2Departamento de Oncología Médica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

3Oncology Breast Department University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA.

4Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México D. F.

5Departamento Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México.

6Laboratorio de Investigación Transnacional y Terapia Celular, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México D. F.

Correspondencia: Dr. Horacio Astudillo-de la Vega. Avenida Cuauhtémoc 330, Col. Doctores 06720. México, D. F. Teléfono: 525 56276900, ext. 22784; fax: 525 56276900.

Correo electrónico: hastud2@aol.com.

tumoral. Debido a que varios antineoplásicos requieren una vía apoptótica para inducir muerte celular, los parámetros de proliferación celular y apoptosis son blancos de estudio como predictores de respuesta a la quimioterapia. Se ha demostrado que la proliferación celular tumoral es un factor predictor en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), utilizando doxorubicina como terapia neoadyuvante y valorando la frecuencia mitótica y los niveles de la proteína Ki-67. También se ha mostrado una asociación significativa entre la tasa de proliferación celular (frecuencia mitótica alta) y la resistencia a la doxorubicina en un subgrupo de tumores que expresan una proteína p53 silvestre y en donde el estado del gen p53 mutado ha sido el único factor predictivo de quimioresistencia. Hasta ahora, no se cuenta en la clínica con factores moleculares predictivos de respuesta o resistencia a la quimioterapia. Algunos marcadores ya han sido analizados en varios estudios de pacientes con cáncer de mama en los últimos años. Dentro de éstos se encuentran los genes HER-2/*neu* y p53, los cuales parecen ser los más importantes. Existe una relación entre las mutaciones del TP53 que afectan la respuesta a antraciclinas en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado. Algunos estudios sugieren que la mutación específica de TP53 puede conferir resistencia a las antraciclinas. Los microarreglos de DNA representan una herramienta nueva para el estudio de los perfiles de expresión génica en tumores humanos. Otros estudios genómicos serán útiles para el estudio de los perfiles de expresión proteica (proteómica) en el cáncer.

Palabras clave: Cáncer de mama, p53, HER-2/*neu*, microarreglos, pronóstico, predictivo, México.

*been shown that tumor cell proliferation is a factor in locally advanced breast cancer (LABC) using doxorubicin as neoadjuvant therapy, and assessing the mitotic rate and the levels of Ki-67 protein. We have also shown a significant association between the rate of cell proliferation (high mitotic frequency) and resistance to doxorubicin in a subset of tumors expressing wild p53 protein and wherein the mutated p53 gene status was the only predictive factor of chemo-resistance. So far, there is no clinic in the molecular factors predictive of response or resistance to chemotherapy. Some markers have been analyzed in several studies of patients with breast cancer in recent years. Among these are the HER-2/*neu* and p53 genes, which appear to be the most important. There is a relationship between TP53 mutations that affect the response to anthracyclines in patients with locoregional advanced breast cancer. Some studies suggest that specific TP53 mutation can confer resistance to anthracyclines. DNA microarrays represent a new tool for studying gene expression profiles in human tumors. Other genomic studies will be useful for studying protein expression profiles (proteomics) in cancer.*

Keywords: Breast cancer, p53, HER-2/*neu*, microarrays, prognosis, predictive, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

La quimiorresistencia es la principal causa de falla a la quimioterapia neoadyuvante (QTN).^{1,2} El estudio de los mecanismos de quimio-resistencia en la clínica como blanco primario tiene implicaciones importantes en la selección de regímenes terapéuticos.

Ante la exposición a un agente citotóxico *in vitro*, la sensibilidad y la resistencia se presentan en las células de manera simultánea estimulando o inhibiendo temporalmente su crecimiento; en contraste, debido a la heterogeneidad *in vivo* de las poblaciones celulares, la exposición a un agente citotóxico genera resultados variados en función del número de células sensibles o resistentes

dentro de dicha población.³ Este fenómeno se denomina clonalidad celular. El uso de modelos *in vitro* implementado por Skipper y Perry se ha utilizado desde hace 30 años para explicar la biología del cáncer humano;⁴ sin embargo, la inmortalización y los xenotrasplantes de líneas celulares en modelos murinos desafortunadamente no reflejan la misma heterogeneidad de los cánceres humanos *in vivo*.

Múltiples líneas celulares neoplásicas inmortales se caracterizan por presentar diversas alteraciones genéticas,^{5,6} como mutaciones en genes clave en la apoptosis inducida por quimioterapia.^{7,8} Lo anterior explica por qué algunas neoplasias son quimiorresistentes aún sin haber recibido tratamiento previo (resistencia tumoral innata). Sin embargo, la quimiorresistencia también puede ser adquirida, lo que se demuestra durante el tratamiento con segundas o terceras líneas de quimioterapia (QT). Otra posible causa que ha sido discutida es la misma propiedad mutagénica de los fármacos que podrían inducir resistencia a otros.⁹ Los estudios comparativos y las observaciones clínicas sugieren varias diferencias en los mecanismos de quimio-resistencia como: sobreexpresión de proteínas de bomba de membrana (tipo MDR y Glicoproteína-P), además de ciertos oncogenes, desregulación de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P450) y mutaciones de genes involucrados en la apoptosis (genes de la familia Bcl-2, p53 y caspasas).

Por el contrario, ahora sabemos que un factor importante de la resistencia a las antraciclinas es por vía de la glicoproteína-P, la cual es codificada por el gen de resistencia a multifármacos (MDR), también desde hace algunos años implicado en la vía apoptótica.¹⁰ Otro mecanismo común de resistencia lo representa la desregulación de la glutación.

Estudios recientes se han enfocado en la sobreexpresión del protooncogén HER-2/*neu*,¹¹ en los defectos de la enzima topoisomerasa II¹² y en las mutaciones del gen p53.¹³

Existen múltiples mecanismos de resistencia a quimioterapia, y varios de éstos se encuentran vinculados,^{14,15} como se observa en la asociación de la sobreexpresión del oncogén HER-2/*neu*, la sensibilidad a antraciclinas y la sobreexpresión de la topoisomerasa II, enzima coamplificada por HER-2/*neu*.

Park K y colaboradores¹⁶ analizaron 67 pacientes con CMLA tratadas con Quimioterapia Neadyuvante (QTN) basada en doxorubicina, y observaron mayores tasas de respuesta en quienes presentaron co-amplificación de HER-2/*neu* y topoisomerasa II (18/19), en comparación con pacientes que no la presentaban (17/36), con lo que se concluye el papel determinante de dichos genes en la sensibilidad de esta neoplasia.

▷ FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Los factores pronósticos son aquéllos relacionados con el desarrollo de metástasis de una neoplasia¹⁷ e influyen en el riesgo de recaída o muerte, independientemente de su tratamiento.¹⁸ Por su parte, los factores predictivos se asocian a la sensibilidad o resistencia al tratamiento citotóxico del tumor.

El estado de receptores hormonales (RE, receptor de estrógenos y RPg, receptor de progesterona) en cáncer de mama temprano son factores pronósticos débiles; sin embargo, son adecuados predictores de respuesta a la hormonoterapia.¹⁹ Su valor en enfermedad localmente avanzada es controversial.²⁰

La utilidad del estudio de la sensibilidad a la quimioterapia radica en: 1). La evaluación directa de la respuesta objetiva tumoral,²¹ así como la respuesta celular mediante la determinación del índice apoptótico,²² 2). El monitoreo de las lesiones medibles y por último, 3). La comparación, en biopsias de control, de los cambios en las características biológicas secundarias al tratamiento. Sin embargo, se desconoce si los efectos de la QTN pueden ser un parámetro de respuesta y considerarse de valor pronóstico.

Actualmente se están investigando los cambios histopatológicos y marcadores moleculares como factores pronósticos y predictivos de respuesta a quimioterapia.²³

▷ APOPTOSIS Y PROLIFERACIÓN CELULAR COMO BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE MAMA

La apoptosis es un mecanismo regulador importante en el crecimiento y desarrollo celular, que al inhibirse conduce a la carcinogénesis. Cuando existe pérdida del equilibrio entre la proliferación y la muerte celular o apoptosis, se favorece la tasa de crecimiento o bien, la remisión tumoral.²⁴

Debido a que varios antineoplásicos requieren una vía apoptótica para inducir muerte celular, se pueden estudiar la proliferación celular y apoptosis como predictores de respuesta a QT, considerando que sus vías principales convergen en varios puntos, igual que los procesos biológicos regulados por el gen supresor de tumor p53.²⁴

La apoptosis y la proliferación celular se han relacionado estrechamente en diversos reportes de pacientes con cáncer de mama previamente tratadas con QT.²⁵⁻²⁷ La población celular con mayores tasas de proliferación, también muestra elevadas tasas de apoptosis.

Lo anterior se asocia con tumores de alto grado, sobreexpresión del oncogén HER-2/*neu* y del gen supresor

de tumor p53; y de manera inversa, la expresión del oncogén Bcl-2 y de RE se asocia con un pobre pronóstico.²⁸

No obstante, la evidencia que permita señalar a la apoptosis como marcador pronóstico independiente en cáncer, no ha sido demostrada,²⁹⁻³² aun cuando se publicó en una gran serie de pacientes con cáncer de mama (más de 700) la relación entre apoptosis, sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida global (SG) y la presencia de ganglios positivos. En este estudio no se identifica a la apoptosis como un marcador pronóstico independiente,³⁰ lo cual no descarta esta posibilidad, pues otros estudios ha señalado a la apoptosis como una variable independiente cuando se correlaciona con otros indicadores pronósticos.³¹

Recientemente se ha identificado a una nueva familia de genes inhibidores de la apoptosis que pueden tener un mayor potencial como marcadores predictivos o pronósticos (XIAP, cIAP1, cIAP2, NIAP y survivina en humanos).³²

El producto protéico de estos genes inhibe la apoptosis por unión directa e inactivación de las caspasas. El inhibidor más potente hasta ahora, es el XIAP.

Por otra parte, otros estudios indican que los tumores con alto grado de proliferación celular (determinado por la expresión de las proteínas Ki-67 o MIB-1) están fuertemente asociados con una disminución en la SLE y SG, en gran parte debido a su quimiorresistencia.^{33,34} Si bien es sabido que el grado tumoral también se relaciona con la respuesta a los agentes citotóxicos, esta observación probablemente demuestra las diferencias genéticas asociadas con cada tejido tumoral. Esto se demostró en un meta-análisis que incluyó 46 ensayos (n = 12 155), en el que la positividad para Ki-67/MIB-1 se asoció con un riesgo significativamente mayor de recaída, tanto enfermedad con ganglios positivos (HR 1.59, 95% CI 1.35-1.87) como ganglios negativos (HR 2.31, 95% CI 1.83-2.92). También se encontró relación entre la positividad a Ki-67/MIB-1 y menor sobrevida, independientemente al estatus ganglionar.³⁵ No obstante, la falta de estudios prospectivos impide llevar estos resultados a la práctica clínica.

Aun cuando se ha demostrado en el tejido residual post-QT una reducción significativa en los niveles de apoptosis en clonas quimiorresistentes, el balance entre apoptosis y proliferación celular se mantiene sin variaciones, cuestionando si la disminución en ésta es el resultado de una sub-regulación proliferativa por una vía molecular inactiva, o bien, es resultado de células residuales menos proliferantes e intrínsecamente menos sensibles a la QT.

Se ha detectado una mayor concentración de proteína Bcl-2 en la población de células residuales, aunque

se considera que Bcl-2 podría ser el único factor relacionado con la disminución de la proliferación celular, gracias a sus propiedades reguladoras e inhibidoras de la apoptosis.^{28,29} Asimismo, un índice proliferativo elevado en el tumor residual se asocia con menor SG, lo que se refleja en los hallazgos de Vakkala y colaboradores,³⁶ en el que se aprecia que el aumento de la proliferación celular y la disminución del índice apoptótico en tumores de mama recurrentes predicen un peor pronóstico. Aas y colaboradores, determinaron la proliferación celular tumoral como factor predictivo en CMLA tratado con doxorubicina neoadyuvante a través de la frecuencia mitótica y los niveles de Ki-67. El análisis univariado mostró una asociación significativa entre la tasa de proliferación celular (frecuencia mitótica alta) y resistencia a la doxorubicina ($p = 0.001$); sin embargo, esta relación se limitó a un subgrupo de tumores que expresaron una proteína p53 silvestre ($p = 0.016$). El estado del gen p53 mutado fue el único factor predictivo de quimiorresistencia en el análisis multivariado. Se concluye que una frecuencia mitótica alta y una elevada expresión de la proteína Ki-67, se correlacionan con la mutación del gen p53 ($p = 0.001$ para ambos), lo cual es útil como predictor de la fármaco resistencia en los tumores mamarios, sin descartar que la proliferación celular podría jugar un papel adicional en los tumores que albergan un gen p53 tipo silvestre.³⁷

▷ PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CÁNCER DE MAMA

Pese a que los predictores clínicos han demostrado utilidad, no se ha determinado su aplicación clínica concluyente. Las mediciones genómicas proporcionan información para identificar patrones de actividad de los mismos y subclasificarlos.³⁸

Huang y colaboradores,³⁹ observaron un patrón agrupado de expresión de genes (metagenes) con capacidad para predecir metástasis linfática ganglionar y recurrencia de la enfermedad de manera individual, con una especificidad de alrededor de 90%. Estos metagenes sugieren la participación de múltiples procesos biológicos en el cáncer de mama que incluyen a los genes inducidos por interferones, varias citocinas y sus receptores (RANTES, CXCL10, CCR2), algunos genes interferón-inducidos (IFI30, IFI35, IFI27, IFI44, IFIT1, IFIT4, IFITM3) y genes efectores de interferón (2'-5' oligo A sintetasa), además de genes codificadores de proteínas, genes mediadores de la inducción de éstos (STAT1 y IRF1), y genes involucrados en la función de células-T (TCRA, CD3D, IL2R, MHC).

▷ MARCADORES BIOMOLECULARES EN EL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad no se cuenta con factores moleculares predictivos de respuesta o resistencia a la QT con utilidad clínica. Los marcadores a analizar incluyen: el gen MDR1 (gp170), la enzima topoisomerasa II, la fase-S del ciclo celular, el gen HER-2/*neu* y el gen p53, entre otros. De éstos, los más relevantes parecen ser HER-2/*neu* y p53.

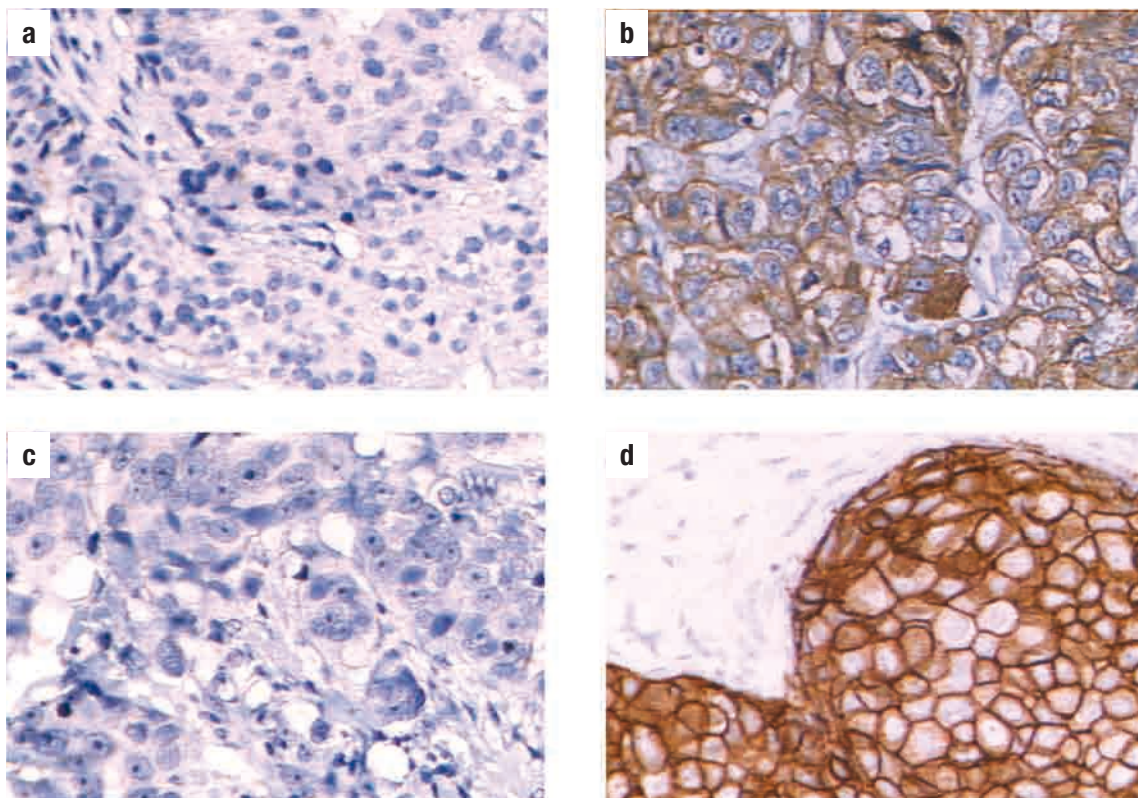
El HER-2/*neu*, localizado en el cromosoma 17q23, codifica para una glucoproteína transmembranal de 185-kD y es uno de los cinco miembros de la familia

del receptor del factor de crecimiento epidérmico; se sobreexpresa en 20% a 40% de los cánceres de mama, y confiere un mal pronóstico clínico (**Figura 1**). En estudios retrospectivos, se ha demostrado que es un factor predictivo de respuesta a QT, específicamente para antraciclinas (doxorrubicina).⁴⁰

El papel clínico de HER-2/*neu* como factor predictivo de sensibilidad, específicamente con antraciclinas, ha sido analizado en diversos ensayos, con resultados poco uniformes. Dos meta-análisis sugirieron un mayor beneficio del tratamiento con antraciclinas en mujeres con tumores con sobreexpresión del HER-2/*neu*.^{41,42} En contraste, en el ensayo clínico fase III BR9601, que compara

Figura 1.

Análisis de expresión del biomarcador HER-2/*neu* en biopsias de cáncer de mama. (a). Biopsia negativa para el biomarcador HER-2/*neu*, (b). Biopsia positiva para el biomarcador HER-2/*neu* con un puntaje de (+); (c). Micrografía de un control negativo para la muestra de estudio del panel (b). En el panel (d) micrografía con un resultado de (+++) para el biomarcador HER-2/*neu* en una biopsia de cáncer de mama



CMF *vs.* Epirubicina seguido de CMF, se evidenció un mayor beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP) y SG en pacientes con tumores que tenían una expresión normal de HER-1, HER-2 y HER-3. No se observó beneficio en administrar antraciclinas a pacientes con tumor que sobreexpresaba HER-2/*neu*.⁴³

La TOPO2A es el blanco de las antraciclinas y se ha sugerido que sus alteraciones están asociadas a quimiosensibilidad.^{44,45} Se conoce que este gen se encuentra adyacente a HER-2/*neu* en el cromosoma 17q12-21. El estudio TOP, es el primer ensayo prospectivo que ha intentado establecer si el gen de TOPO2A (y no la proteína) predice la sensibilidad a antraciclinas. Ciento cuarenta y nueve pacientes recibieron epirubicina neoadyuvante seguida de docetaxel adyuvante e irradiación. Se obtuvo una respuesta completa patológica (RCp) en 14.5% de las pacientes. La amplificación del gen TOPO2A (11% de los casos) sólo se observó en quienes presentaron amplificación de HER-2/*neu* (33%). Hubo correlación estadísticamente significativa entre la amplificación del gen TOPO2A y la RCp ($p = 0.0002$); sin embargo, ni la sobreexpresión de la proteína TOPO2A determinada por IHQ, ni la determinación del mRNA, ni la polisomía del cromosoma 17, mostraron correlación con la respuesta a epirubicina.⁴⁶

Otro estudio con antraciclinas neoadyuvante, contradice al anterior y menciona que la expresión de la proteína TOPO2A medido por IHQ, previo a la quimioterapia, tanto en el análisis multivariado como univariado, presenta correlación con la RCp ($p = 0.021$).⁴⁷

En cuanto a los taxanos, en un estudio preliminar con paclitaxel más radioterapia neoadyuvante (RTN) se observó que la sobreexpresión de la proteína HER-2/*neu* identificada por IHQ se asoció con una mejor respuesta clínica, comparada con tumores HER-2/*neu* negativos;⁴⁸ no obstante, en otro ensayo de paclitaxel más RTN en enfermedad locorregionalmente avanzada, los tumores HER-2/*neu* negativos mostraron una mayor tasa de respuesta.⁴⁹ Hasta el momento, diversos estudios aleatorios sugieren que la sobreexpresión de HER-2/*neu* (detectado por IHQ) se asocia a una baja probabilidad de beneficio con un esquema adyuvante de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF), comparado con tumores que no expresan la proteína en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana.⁵⁰

Por otra parte, el gen p53 ha surgido como un posible factor pronóstico y predictivo en el cáncer de mama, aunque su valor aún no está bien establecido, se ha observado que su asociación con HER-2/*neu* podría tener un mayor valor predictivo que utilizándolo solo.⁵¹

En un estudio realizado por Yamashita y colaboradores, la asociación de la sobreexpresión de HER-2/*neu* y la presencia del gen p53 en 506 muestras con carcinoma ductal infiltrante, fue un marcador molecular pronóstico. En el análisis multivariado, las pacientes con presencia de ambos genes presentaron recaída y fallecieron dentro de un periodo postquirúrgico significativamente corto ($p = 0.0001$ y $p < 0.0001$, respectivamente), con una disminución considerable en la SVG ($p = 0.04$).⁵²

De acuerdo a las características moleculares y bioquímicas tumorales en pacientes con carcinoma de mama inflamatorio, se está intentando establecer el tratamiento óptimo mediante el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, aunque éstos no han sido validados para su uso en la práctica clínica (**Tabla 1**).⁵³

Diversos estudios sobre factores biológicos en cáncer locorregionalmente avanzado o inflamatorio han analizado marcadores que incluyen: RE, RPg, MIB-1, HER-2/*neu*, p53 y ciclina D1 (todos por IHQ), tratando de determinar su valor pronóstico y predictivo mediante la respuesta clínica a cinco años. En el estudio de Bonnefoi y colaboradores⁵⁴ evidenciaron que la presencia de p53 se asoció con menor SLP y SG. Sin embargo, el RPg fue un predictor de mayor SG, sin correlacionarse de forma significativa con el grado de expresión del receptor hormonal (RH), MIB-1, HER-2/*neu* o p53, y con una respuesta clínica completa. En este estudio se concluyó que p53 fue un factor predictivo para la sobrevida y el análisis univariado demostró que la ciclina D1 negativa se asoció con una baja tasa de respuesta clínica completa ($p = 0.051$).

▷ GEN SUPRESOR DE TUMOR P53 Y CÁNCER DE MAMA

El anticuerpo específico de p53 (Ac-p53) fue descrito por primera vez en 1982;⁵⁵ actualmente se encuentran disponibles diversos sistemas de pruebas comerciales para su detección. La técnica utilizada inicialmente fue mediante inmunoprecipitación, desplazada posteriormente por inmunoblot y ELISA.

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17, codifica para una fosfoproteína nuclear de 53 kD y juega un importante papel en la regulación del ciclo celular y la apoptosis como respuesta al daño del DNA. Su inactivación representa un paso crítico en el desarrollo de neoplasias, debido a su función determinante en múltiples vías celulares como: el control del ciclo celular en el punto de restricción G1/S, la reparación del DNA, la apoptosis y la neoangiogénesis, indispensables para mantener la integridad del genoma.⁵⁶

El daño al DNA causado por QT conduce a un incremento del nivel del gen supresor tumoral p53, que

Tabla 1.

Biomarcadores en cáncer de mama.

Estado	Biomarcador	Análisis	Papel biológico	Principal aplicación
Establecido	ER-alfa PgR	Proteína	Respuesta a estrógenos	Sensibilidad endócrina
		Proteína	Respuesta a progesterona	Sensibilidad endócrina
Prometedor	Her-2/neu	Proteína	Factor de crecimiento	Pronóstico / Quimioterapia
		Amplificación génica		Pronóstico / Quimioterapia
	EGFr	Proteína	Receptor de factor de crecimiento	Sensibilidad endócrina
	p53	Mutación	Integridad del DNA	Respuesta a quimioterapia
	Bcl-2	Proteína	Regulación de la apoptosis	Respuesta endócrina
	Ki-67	Proteína	Proliferación celular	Pronóstico / Quimioterapia
	Fase-S	DNA	Proliferación	Pronóstico / Quimioterapia
	uPA/PAI-1	Proteína	Degradación de la matriz celular	Pronóstico

ER-alfa, receptor de estrógenos alfa; PgR, receptor de progesterona; EGFr, receptor del factor de crecimiento epidérmico; uPA, activador de plasminógeno tipo uroquinasa; PAI-1, inhibidor del activador de plasminógeno tipo I.

detiene el ciclo celular en G1 y apoptosis, mediante lo cual, los agentes antineoplásicos logran su efecto citotóxico; por esta razón, TP53 se ha propuesto como un factor determinante de sensibilidad en las células neoplásicas.⁵⁷

► LA MUTACIÓN DEL GEN p53 COMO FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA QTN CON ANTRACICLINAS

El gen p53 es inactivado por una mutación puntual en aproximadamente 50% de todos los cánceres humanos.⁵⁸ Su mutación somática (TP53) se encuentra en 20% a 40% de los cánceres de mama. Anelli y colaboradores^{59,60} y otros grupos, la señalaron como la alteración genética única más frecuente y se asocia a mal pronóstico.

La mutación de p53 en el tejido tumoral se presenta con mayor frecuencia en tumores primarios voluminosos, de alto grado, con ganglios positivos y RPg negativos; clínicamente, las pacientes presentan una menor SLE y SG.⁶¹⁻⁶³ Esto sugiere que la mutación de p53 puede ser un factor pronóstico independiente y predictivo de resistencia a antraciclina. Sin embargo, Bertheau y colaboradores,⁶⁴ analizaron pacientes con CMLA (IIB, IIIA, y IIIB) tratadas con dosis altas de ciclofosfámid más epirrubicina como primera línea de tratamiento y no observó correlación entre el estado de TP53 (por IHQ) pre-tratamiento y la respuesta clínica, pero sí una asociación importante con el estado inicial de TP53 y la respuesta histológica del tumor ($p < 0.0001$).

Por otra parte, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que tumores con p53 tipo silvestre responden

mejor con antraciclina que aquéllos con mutación del mismo.

Geisler S y colaboradores observaron la relación entre las mutaciones del TP53 que afectan el enlace L2/L3 (dominio obligatorio del DNA de la proteína p53) con la respuesta a las antraciclina en pacientes con CMLA.¹³ Los tumores con TP53 tipo silvestre fueron resistentes a la terapia, mientras aquéllos que presentaban mutación de TP53 en el dominio L2/L3 fueron quimio-sensibles. Para explicar esto, surgieron tres posibilidades: 1). La mutación del gen TP53 no fue la causa de la resistencia, sino una covariante de otros factores; 2). Las mutaciones pudieron ser la causa de resistencia en los pacientes analizados, pero no en otros y 3). La resistencia pudo ser debido a la inhibición de una cascada particular que involucra genes adyacentes a p53, pero que TP53 también interactúa con una vía que puede compensar la pérdida de la función.

Estas hipótesis explican la razón por la cual la mutación de TP53 se encuentra tanto en pacientes que responden al tratamiento como en los que no.

En contraste, Rahko y colaboradores⁶⁵ sugieren que el p53 mutado es un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama así como predictor de quimiorresistencia a antraciclina y su co-expresión con HER-2/neu impacta negativamente en la SG. Asimismo, la actualización del estudio de Aas, también sugiere que la mutación específica de TP53 confiere resistencia a las antraciclina. Por el contrario, el efecto citotóxico de los taxanos no tiene relación con la mutación de p53, debido a que su mecanismo de acción es independiente.

Como se ha discutido, establecer un factor predictivo asociado a la causa de quimiorresistencia es complejo, ya que existe la posibilidad de que el factor predictivo sea una covariante de la causa de resistencia. Sin embargo, si una alteración biológica en particular es causa de quimio-resistencia, la restauración de esta función podría revertirla.

▷ NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA LA BÚSQUEDA DE MARCADORES MOLECULARES EN EL CÁNCER: APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS MICROARREGLOS DE CDNA

Los microarreglos de DNA representan una herramienta nueva para el estudio de los perfiles de expresión génica en tumores humanos. La tecnología de microarreglos permite investigar y determinar la expresión de miles de RNA mensajeros simultáneamente a partir de un espécimen biológico. La densidad de genes actualmente disponibles en un microarreglo, abarca un rango de cientos a más de 30 000 secuencias únicas.⁶⁶

Esta herramienta ha puesto de manifiesto la existencia de varios subtipos moleculares de cáncer de mama, con sensibilidades terapéuticas y evoluciones clínicas diferentes (**Tabla 2**).

▷ MODELO DE 70 GENES (MAMMAPRINT O FIRMA DE ÁMSTERDAM)

Se trata de la identificación de una huella genética pronóstica de 70 genes a partir del tejido congelado de 70 pacientes menores de 55 años las cuales no habían recibido tratamiento adyuvante y por lo tanto, reflejaban la evolución natural de la enfermedad.⁶⁷ Fue validado en una cohorte de 295 carcinomas de mama en estadios I

o II,⁶⁸ aunque recientemente se ha evaluado el papel de *Mammaprint* en pacientes con axila positiva. Esta plataforma comienza a dar evidencia de la capacidad predictiva de respuesta a la QT. En un meta-análisis (n = 1637) se dividieron los pacientes en: bajo riesgo génico (47%) y alto riesgo génico (53%). Los pacientes de alto riesgo génico se beneficiaban de la QT, mientras que los pacientes de bajo riesgo génico parecían no hacerlo.⁶⁹⁻⁷¹

▷ MODELO DE 76 GENES (AFFYMETRIX O FIRMA DE ROTTERDAM)

Consiste en 76 genes con valor pronóstico, 60 para pacientes con RE positivo y 16 para pacientes con RE negativo. Esta firma se validó en un grupo de 286 pacientes con axila negativa sin haber recibido QT adyuvante. El modelo tuvo sensibilidad de 93% y especificidad de 48% para predecir metástasis a 10 años.⁷²

▷ MODELO DE EXPRESIÓN DE DOS GENES

Razón HOXB13/IL17BR. El grupo de Massachusetts elaboró un modelo de expresión génica en mujeres con cáncer de mama RE positivas tratadas con tamoxifeno. La razón de expresión de dos genes, compuestos por el gen homebox (HOXB13) y el receptor IL17BR de la interleuquina-17b (modelo HOXB13/IL17BR) fue la base para predecir la SLP.⁷³ Este modelo ha sido validado por tres estudios retrospectivos.

▷ MODELO DE 21 GENES (ONCOTYPE DX)

Se realiza en tejido tumoral fijado en formol o incluido en parafina. El *test* analiza la expresión, mediante la

Tabla 2.
Perfiles de expresión génica en cáncer de mama, actualmente validados.

Nombre	Tecnología usada	Número de genes	Valor pronóstico	Valor predictivo	Estudio de validación
Mammaprint	cDNA (tejido fresco-congelado)	70	Sí	En estudio	van de Vijver. N Engl J Med 2002;347:1999-2009.
Firma de Rotterdam	cDNA (tejido fresco- congelado)	76	Sí	Sí	Foekens JA. J Clin Oncol 2006;24:1665-1671.
OncotypeDx	RT-PCR (tejido fijado)	21	Sí	Sí	Paik S. N Engl J Med 2004;351:2817.
Firma HOXB13:IL17BR	cDNA (tejido congelado)	2	Sí	Sí	Goetz MP. Clin Cancer Res 2006;12:2080-2087.

reacción en cadena de la polimerasa, de 21 genes implicados en la vía de los receptores hormonales, HER-2/*neu*, proliferación e invasión (16 genes relacionados al cáncer y cinco genes de referencia). El resultado es por medio de una puntuación, en escala continua, denominada RS (*recurrence score*, por sus siglas en inglés, o índice de recurrencia),⁷⁴ que ha permitido un algoritmo predictivo de riesgo basado en tres grados pronósticos: alto (>30%), intermedio (>18% y <30%) y bajo (<18%), los cuales permiten estimar tanto el valor pronóstico, en el riesgo de recurrencia, validado por el ensayo clínico NSABP B-14,⁷⁵ como el valor predictivo en el beneficio de la QT, validado por el ensayo NSABP-B20.⁷⁶

El estudio SWOG S8814, ensayo fase III en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE positivo y axila positiva, demostró que seis ciclos de FAC (5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida) mejoraba la SG y SLP *vs.* tamoxifeno solo. Se obtuvo muestra tumoral para realizar Oncotype DX en un subgrupo de 367 pacientes. EL RS fue riesgo bajo en 40%, riesgo intermedio en 28% y riesgo alto en 32%. Las mujeres con RS de riesgo alto se beneficiaron más de la QT, mientras que las pacientes con riesgo bajo no obtuvieron ningún beneficio adicional.⁷⁷ Este tipo de perfiles génicos han sido utilizados para predecir el beneficio de la QTN o adyuvante, con resultados hasta ahora muy prometedores, pero con limitaciones de muestra y poder predictivo, aunque se precisan validaciones prospectivas antes de integrarlas en la práctica clínica. Se están realizando dos ensayos grandes de validación de estas plataformas; el ensayo MINDACT (*Microarray May Avoid Chemo Therapy*) donde se evalúa el riesgo en 600 pacientes con axila negativa, utilizando el modelo de 70 genes (*Mammaprint*), en el cual, si el riesgo es bajo no se administra QT.⁷⁸ El ensayo TAILORx está evaluando la plataforma de 21 genes (Oncotype DX). Las pacientes con cáncer de mama y axila negativa se asignan a tres brazos según el RS. Las pacientes con RS bajo recibirán hormonoterapia sin QT, las pacientes con riesgo intermedio se aleatorizarán a hormonoterapia o QT, seguido de tratamiento hormonal, y las de alto RS recibirán QT seguido de tratamiento hormonal.⁷⁹

En los próximos años estará disponible información sobre el alcance clínico de estas herramientas moleculares, contribuyendo a complementar el algoritmo terapéutico individualizado.

Entre las aplicaciones clínicas actuales de los microarreglos se encuentran: como pruebas de tamizaje para identificar moléculas individuales potencialmente relevantes como blancos terapéuticos, marcadores predictivos y pronósticos; como herramienta para el análisis del complejo comportamiento celular de las neoplasias

(estudio del perfil transcripción al genético bajo condiciones experimentales o durante la QT, identificación de vías moleculares involucradas en la patogénesis del cáncer); como instrumento para clasificar las neoplasias en base a la descripción de nuevas clases de moléculas o neoplasias histológicamente similares o a la identificación de resultados clínicos importantes, como la SVG o las tasas de respuesta al tratamiento.

En este contexto, actualmente puede ser posible lo enunciado por Karen Vousden (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos): '*Si pudiéramos marcar como mínimo algunas de las proteínas mutantes que se comportan como p53 tipo silvestre, podría ser posible la restauración normal del control del crecimiento en tumores que expresan un p53 mutado*'.

Lo anterior retribuiría en mejores resultados con regímenes preestablecidos de quimioterapia.

▷ CONCLUSIONES

El papel del gen p53 como marcador de respuesta es controversial.⁸⁰ Se ha tratado de establecer una relación significativa entre sobreexpresión del gen p53 o mutaciones del mismo, por medio de: 1). La respuesta a la terapia convencional y 2). Los regímenes de QT basada en antraciclinas *vs.* QT sin antraciclinas.

Si bien, algunos estudios indican que las alteraciones del gen p53 son factores predictivos de quimio-resistencia, otros trabajos sugieren que podría considerarse como un factor predictivo de quimio-sensibilidad. La controversia en cuanto a su potencial papel predictor, según su estado estructural o su patrón de expresión, aún es materia de estudio en las neoplasias humanas⁸¹. Un factor importante que influye en esta disyuntiva, es que aun cuando se ha avanzado en el desarrollo de sistemas de detección comerciales, los resultados pueden variar de acuerdo a la técnica utilizada.

A partir de esta consideración, estudios como el publicado por Volkmann y colaboradores,⁸² en el que se analizaron 165 biopsias de neoplasias mediante un anticuerpo anti-p53, utilizando diferentes técnicas para su detección que incluyeron: ELISA, inmunoblot e inmunofluorescencia (Huh7) para su confirmación, además de inmunohistoquímica para determinar la expresión *in situ* del gen en el tejido tumoral. Los resultados del estudio mostraron que la tasa global de detección de la proteína p53 fue de 11%, valor muy bajo según lo señalado en la bibliografía. Asimismo, las determinaciones por inmunoprecipitación (9%), inmunofluorescencia (5%) y ELISA (12%) fueron menores. Lo anterior permite concluir que existe un nivel bajo de expresión de la proteína p53 en pacientes con carcinoma de mama. Por otra parte, otros

estudios que utilizaron distintos métodos moleculares de diagnóstico, establecieron que el estado del gen p53 es un marcador independiente y de mal pronóstico en el cáncer de mama, a pesar de los resultados obtenidos por IHQ que han mostrado ser controversiales.⁸³

Se puede inferir que la sobreexpresión de la proteína p53 detectada por IHQ se correlaciona de manera directa con mutaciones del gen p53. La falta de sensibilidad y especificidad en los métodos empleados en la detección de la proteína p53, explica los resultados contradictorios en los intentos de establecerlo como un marcador pronóstico o predictivo en cáncer de mama. Otro aspecto a considerar es que una gran cantidad de estudios de quimio-resistencia se realizan de manera retrospectiva y una limitante para estos estudios es que las muestras disponibles utilizadas son biopsias incluidas en bloques de parafina. Aun cuando estas preparaciones son útiles para realizar estudios de inmunodetección y análisis de DNA, no tienen utilidad para el estudio de las nuevas técnicas genómicas ni para el estudio de microarreglos, para los cuales necesariamente se requiere de la obtención de un-RNA mensajero de buena cantidad y calidad.

Entre los estudios genómicos, la purificación y caracterización de proteínas será útil para el estudio de los perfiles de expresión proteica en el cáncer (proteómica), y la limitante será, nuevamente, la calidad del material biológico de estudio.

Considerando que en una neoplasia se expresan múltiples genes, la simple inmunodetección resulta una técnica limitada para el análisis molecular masivo y nos obliga a utilizar técnicas que permiten el estudio de un mayor número de genes simultáneamente, para lo que requieren de la extracción de RNA mensajero de calidad.⁸⁴ Lo anterior evidencia las dificultades metodológicas en los estudios retrospectivos para determinar un papel predictivo del gen p53 en las neoplasias humanas.

Es imperativo continuar con investigación de nuevos blancos moleculares que puedan contribuir a establecer mejores estrategias terapéuticas (convencional, altas dosis o experimental), y aportar un mejor conocimiento de los genes relacionados con el crecimiento y la metástasis tumoral para identificar con mayor precisión a pacientes de alto riesgo.

Por último, si bien estudios de DNA y cDNA han determinado que mutaciones del gen p53 predicen la resistencia a diferentes regímenes de QT en el tratamiento del cáncer de mama,⁸⁵ más de 15 estudios no lo han demostrado. Cabe mencionar que la evaluación del estado del gen en estos estudios fue realizada por IHQ y en biopsias tumorales incluidas en parafina.

La posible explicación para la discrepancia entre la expresión de la proteína p53 y la resistencia a QT, es que las mutaciones del gen p53 asociadas con la quimio-resistencia no pueden ser detectadas por IHQ cuando se utiliza un anticuerpo anti-p53 convencional y de origen policlonal (como comercialmente se encuentran disponibles) y el uso de anticuerpos monoclonales para regiones peptídicas específicas de la proteína p53 implicaría el uso de un set de anticuerpos muy extenso para detectar de manera simultánea todas las posibles mutaciones inhibidoras de la función de la proteína p53.

El futuro inminente es analizar el papel pronóstico y predictivo de múltiples genes a través de modelos que determinen perfiles de expresión génica de los genes de funciones celulares, vías bioquímicas, proliferación celular y mecanismos de regulación del cáncer de mama.⁸⁶

▷ AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Dirección del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Agradecemos a la Lic. Montserrat Guadarrama Orozco por la revisión de estilo de todo el presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
2. van Der Hage JA, van De Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37.
3. Eystein P. Study of suboptimum treatment response: lessons from breast cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:177-85.
4. Skipper H, Perry S. Kinetics of abnormal and leukemic leukocyte populations and relevance to chemotherapy. *Cancer Res* 1970;30:1883-97.
5. Frizelle SP, Grim J, Zhou J, et al. Re-expression of p16 INK4a in mesothelioma cells results in cell cycle arrests cell death tumor suppression and tumor regression. *Oncogene* 1998;16:3087-95.
6. Kataoka M, Wiehle S, Spitz F, et al. Down-regulation of BCL-2 is associated with p16(INK4)-mediated apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *Oncogene* 2000;19:1589-95.
7. Lowes SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. P53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74:957-67.
8. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis. A Link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002;108:153-64.
9. Kartner N, Evernden-Porelle D, Bradley G, Ling V. Detection of P-glycoprotein in multidrug-resistant cell lines by monoclonal antibodies. *Nature* 1985;316:820-23.
10. Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends in Biochemical Sciences* 2000;25:1-6.
11. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. ERBB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-60.
12. DiLeoA, Larsimont D, Gancberg D, et al. HER-2 and topoisomerase II alpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2001;12:1081-89.

13. Geisler S, Lonning PE, Aas T, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:2505-12.
14. Tanner M, Järvinen P, Isola J. Amplification of HER-2/neu and topoisomerase II alpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:5345-48.
15. Järvinen TAH, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ERBB-2 amplification and effect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:839-47.
16. Park K, Kim J, Lim S, et al. Topoisomerase II-a (topo II) and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:631-34.
17. Hayes DF, Trock BJ, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is 'statistically significant' clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:305-319.
18. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:261-88.
19. Allred DC. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-68.
20. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:621-26.
21. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer E, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
22. Dowsett M, Detre S, Ormerod MG, et al. Analysis and sorting of apoptotic cells from fine-needle aspirates of excised human primary breast carcinomas. *Cytometry* 1998;32:291-300.
23. Fancette IF, Schrama JG, Peters JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88:406-12.
24. Tamm I, Schriever F, Dorken B. Apoptosis: implications of basic research for clinical oncology. *Lancet Oncology* 2001;2:33-42.
25. Ellis PA, Smith IE, Detre S, et al. Reduced apoptosis and proliferation and increased Bcl-2 in residual breast cancer following preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:107-16.
26. van Slooten HJ, van de Vijver MJ, van de Velde CJ, et al. Loss of Bcl-2 in invasive breast cancer is associated with high rates of cell death, but also with increased proliferative activity. *Br J Cancer* 1998;77:789-96.
27. Zhang GJ, Kimijima I, Abe R, et al. Apoptotic index correlates to Bcl-2 and p53 protein expression, histological grade and prognosis in invasive breast cancers. *Anticancer Res* 1998;18(3B):1989-98.
28. Hori M, Nogami T, Itabashi M, et al. Expression of Bcl-2 in human breast cancer: correlation between hormone receptor status, p53 protein accumulation and DNA strand breaks associated with apoptosis. *Pathol International* 1997;47:757-62.
29. Rochaix P, Krajewski S, Reed JC, et al. In vivo patterns of Bcl-2 family protein expression in breast carcinomas in relation to apoptosis. *J Pathol* 1999;187:410-15.
30. Liu S, Edgerton SM, Moore DH, et al. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1716-23.
31. De Jong JS, van Diest PJ, Baak JP. Number of apoptotic cells as a prognostic marker in invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;82:368-73.
32. Hinnis AR, Luckett JCA, Walker RA. Survivin is an independent predictor of short-term survival in poor prognostic breast cancer patients. *Br J Cancer* 2007;96:639-45.
33. Pinder SE, Wencyk P, Sibirer DM, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: associations with other prognostic factors and survival. *Br J Cancer* 1995;71:146-49.
34. Brown RW, Allred CD, Clark GM, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:585-92.
35. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G JR, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504.
36. Vakkala M, Lahteenmaki K, Raunio H, et al. Apoptosis during breast carcinoma progression. *Clin Cancer Res* 1999;5:319-24.
37. Aas T, Geisler S, Eide GE, et al. Predictive value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:438-46.
38. Yeoh E-J, Ross ME, Shurtleff SA, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-43.
39. Huang E, Cheng SH, Dressman H, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003;361:1590-96.
40. Aas T, Borresen AL, Geisler S, et al. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nat Med* 1996;2:811-14.
41. Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:209-29.
42. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14-20.
43. Bartlett JM, Munri A, Cameron DA, et al. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2008;26:5027-35.
44. Pritchard KI, Messersmith H, Elavanthil L, et al. HER2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:736-744.
45. Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al. Topoisomerase II alpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group trial 9401. *J Clin Oncol* 2006;24:2428-2436.
46. Desmedt C, Azambuja D, Larsimont D, et al. Predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer (BC) patients: Results for the neoadjuvant TOP trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(A523).
47. Bertucci F, Houlgate R, Benziane A, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using array of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000;9:2981-91.
48. Volm MD, Herma Y, Symmans WF, et al. Her2 status predicts response to preoperative paclitaxel in patients with breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:104a (abstr394).
49. Formenti SC, Spicer D, Skinner K, et al. Low HER2/neu gene expression is associated with pathological response to concurrent paclitaxel and radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:397-405.
50. Miles DW, Harris WH, Gillett CE, et al. Effect of c-erbB (2) and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/ methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer* 1999;84:354-59.
51. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, et al. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. *BMC Cancer* 2007;7:36-45.
52. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, et al. Coexistence of HER2 overexpression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003;6:24-30.
53. Aziz SA, Pervez S, Khan S, et al. Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J* 2001;7:398-404.
54. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol* 2003;14:406-13.
55. Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD. Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 1982;30:403-08.
56. Bykov VJN, Selivanova G, Wiman KG. Small molecules that reactivate mutant p53. *Eur J Cancer* 2003;39:1828-34.
57. Bonetti A, Zaninelli M, Leone R, et al. Bcl-2 but not p53 expression is associated with resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2331-36.
58. Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007;28:622-9.
59. Anelli A, Rosen PP, Francheschi D, Borgen PI. p53 gene mutations in male breast cancer. *Cancer* 1995;75:2233-38.
60. Anelli ARR, Brentani RR, Gadelha AP, et al. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer. *Annals of Oncology* 2003;14:428-32.
61. Overgaard J, Yilmaz M, Guldberg P, et al. TP53 Mutation is an independent prognostic marker for poor outcome in both node-negative and node-positive breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39:327-33.
62. Ferrero JM, Ramaioli A, Formento JL, et al. p53 determination alongside classical prognostic factors in node-negative breast cancer: an evaluation at more than 10-year follow-up. *Ann Oncol* 2000;11:393-97.
63. Turner BC, Gumbs AA, Carbone CJ, et al. Mutant p53 protein overexpression in women with ipsilateral breast tumor recurrence following lumpectomy and radiation therapy. *Cancer* 2000;88:1091-98.
64. Bertheau P, Plassa F, Espié M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. *Lancet* 2002;360:852-54.

65. Rahko E, Blanco G, Soini Y, et al. A mutant TP53 gene status is associated with a poor prognosis and anthracycline-resistance in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2003;39:447-53.
66. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc-NatlAcadSci USA* 2001;98:10869-74.
67. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-36.
68. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
69. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin P, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11:174-83.
70. Saghachian M, Mook S, Pruneri G, et al. Combining genomic profiling (70 gene- Mammaprint) with nodalstatus allows to classify patients with primary breast cancer and positive lymph nodes (1-9) into very distinct prognostic subgroups that could help tailor treatment strategies. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2009;A102.
71. Brender RA, Knauer M, Rutgers EJ, et al. The 70-gene profile and chemotherapy benefit in 1600 breast cancer patients. *J ClinOncol* 2009;27s:A512.
72. Wang Y, Klijn JGM, Sieuwerts AM, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-79.
73. Wang Z, Dahiya S, Provencher H, et al. The prognostic biomarkers HOXB13, IL17BR, and CHDH are regulated by estrogen in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6327-34.
74. Cronin M, Sangli C, Liu ML, et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *ClinChem* 2007;53:1084-91.
75. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifentreated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
76. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J ClinOncol* 2006;24:3726-34.
77. Albain K, Barlow W, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21 gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2007;106S:A10.
78. Cardoso F, van't Veer L, Rutgers E, et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-35.
79. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-28.
80. Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol* 2000;11:647-63.
81. Linn SC, Pinedo HM, van Ark-Otte J, et al. Expression of drug resistance proteins in breast cancer, in relation to chemotherapy. *Int J Cancer* 1997;71:787-95.
82. Volkmann M, Sinn H-P, Gaudel D, et al. Anti-p53 in breast cancer: Concordance of different assay procedures and association with p53 antigen expression. *Oncology* 2002;63:297-305.
83. Blaszyk H, Hartmann A, Cunningham JM, et al. A prospective trial of mid west breast cancer patients: a p53 gene mutation is the most important predictor of adverse outcome. *Int J Cancer* 2000;89:32-38.
84. Cianfrocca M and Gradishar W. New Molecular Classifications of Breast Cancer. *CA Cancer J Clin Oncol* 2009;59:303-13.
85. UedaY, Hijilata M, Takagi S, et al. Transcriptional activities of o73 splicing variants are regulated by interviant association. *Biochem J* 2001;356:859-66.
86. Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using array of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000;9:2981-91.

Xerostomía

Xerostomia

González-Medina Marco Antonio,¹ Malpica-Sánchez Estela B,² Macías-Jiménez Berenice³

▷ RESUMEN

Introducción: El tratamiento de las neoplasias malignas con radioterapia en el área de cabeza y cuello puede producir efectos tóxicos inevitables en las células normales de la mucosa bucal, afectándose también los acinos de las glándulas salivales. Los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia incluyen, *trismus*, destrucción dental, mucositis, pérdida del gusto, osteorradionecrosis, infección y xerostomía. La xerostomía se define como sequedad de la boca causada por disminución o ausencia de la secreción salival.

Objetivo: Definir y actualizar el concepto y tratamiento de la xerostomía causada por tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de cavidad bucal.

Resultados: La radioterapia aplicada en el área cérvico-facial, incide de forma directa sobre las glándulas salivales. La xerostomía aparece a los pocos días del inicio del tratamiento, con dosis superiores a 15 Gy. Inicia con sensación de una saliva más espesa y viscosa por afectación de las células acinares. El paciente refiere ardor y se observan mucosas deshidratadas. La xerostomía puede ser permanente en pacientes que reciben dosis entre 40 Gy a 60 Gy.

Conclusiones: La xerostomía puede tratarse mediante la estimulación de la salivación cuando existe función residual de las glándulas salivales, de forma mecánica con la masticación de alimentos duros o *chicosos* que actúan como estímulos gustativos. Uso de radio-protectores

▷ ABSTRACT

Introduction: The treatment of the malignant neoplasias with Radiotherapy in the area of head and neck can produce inevitable secondary effects in the normal cells of the buccal mucosa, being affected also the acinos of the salivary glands. The undesirable effects of the treatment with Radiotherapy include, xerostomia, dental destruction, mucositis, loss of the taste, osteoradionecrosis, infection and trismus. The xerostomia defines as dryness of the mouth caused by diminution or absence of the salivary secretion.

Objective: To define and to update the concept and treatment of the xerostomia caused by Radiotherapy treatment in oral cavity cancer.

Results: The radiotherapy of the cervico-face area, effects of direct form the salivary glands. The xerostomia appears to the few days of the beginning of the treatment, with dose superiors to 15Gy. It initiates with sensation of one more a thicker and viscous saliva by affectation of the acinares cell. The patient refers ardor and dehydrated mucous are observed. The xerostomia can be permanent in patients who receive dose between 40 Gy - 60 Gy.

Conclusions: The xerostomia can be by means of the stimulation of the salivation when residual function of the salivary glands exists, of mechanical form with the mastication hard or gummy foods that act like stimulation gustatory. Use of radio-protectors as the amifostina before and during the treatment with radiotherapy and use of sialogogues. When the secretion is null they use the salivary substitutes with carboximetilcelulose and the preparation of prothesis with salivary reservoirs. It also exists acupuncture and the salivary electroestimulation.

1Residente 2º año Prótesis Maxilofacial.

2Médico de base Servicio de Prótesis Maxilofacial.

3Patólogo Bucal del servicio de Dermatología.
Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio González Medina. Calle Dr. Balmis N°148 Colonia Doctores Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06726, México. D.F. Teléfono celular: 72 2512 7124.

Correo electrónico: antoniotdice@hotmail.com

como la amifostina antes y durante el tratamiento con radioterapia y uso de sialogogos. Cuando la secreción es nula se utilizan los sustitutos salivales a base de carboximetil-celulosa y la confección de prótesis con reservorios salivales. Existe también la acupuntura y la electro-estimulación salival.

Palabras clave: Xerostomía, saliva, radioterapia, cáncer, cavidad oral, México.

Keywords: Xerostomia, saliva, radiotherapy, cancer, oral cavity, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

La xerostomía se define como sequedad de la boca causada por disminución o ausencia de la secreción salival. Por sí misma no es una enfermedad, sino un síntoma que se presenta en diversas condiciones patológicas, ya sea como efecto secundario a la radiación de cabeza y cuello, a la ingesta de algunos medicamentos o a la disminución de la función de las glándulas salivales. La hipofunción de las glándulas salivales es el término usado para describir cualquier disminución demostrable objetivamente en la tasa de flujo salival. Este término es preferido a xerostomía o síndrome de boca seca porque éste último ha sido usado para describir síntomas de sequedad bucal con o sin variación de flujo salival.¹

Anatomía de las glándulas salivales: Son glándulas exocrinas que producen la saliva, la cual es un líquido incoloro de consistencia acuosa y mucosa. Las glándulas salivales mayores están representadas por tres glándulas pares: las glándulas sublinguales, glándulas parótidas y submandibulares. Además, hay entre 600 y 1000 glándulas salivales menores distribuidas en la lengua, amígdalas, faringe, paladar.²

Histología de las glándulas salivales: El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que, generalmente, lo divide, sostiene y encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva la irrigación y la inervación de las glándulas salivales. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lobulillos y lóbulos del parénquima. En las glándulas menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra

entre los grupos de los acinos o alrededor de los conductos, se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula.³

Composición salival: La saliva bucal es un líquido viscoso, contiene 99% de agua y su pH óptimo es entre 6.8 y 7.2 para que pueda actuar la ptialina. Sus componentes proteicos y glucoproteínas son la amilasa salival o ptialina, lisozima, IgA, mucinas y en menor cantidad: eritropoyetina, catalasa, peroxidasa y lactoperoxidasa, anhidrasa carbónicasecretora, IgM, IgG, tromboplastina, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, calicreína, fosfatasa ácida, esterasea, factor de crecimiento nervioso (NGF), epidérmico (EGF). Los componentes orgánicos no proteicos son la urea, ácido úrico, colesterol, glucosa, citrato, lactato, amoníaco, creatinina. Los componentes inorgánicos son Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, cloruro, fluoruro, tiocianato, fosfato.⁴

La saliva tiene diversas funciones, dentro de las funciones digestivas la amilasa salival es una enzima que se encarga de desdoblar el almidón y lo transforma en hidratos de carbono solubles, lubrican el alimento en especial las glicoproteínas ricas en prolina. La función gustativa consiste en solubilizarlas partículas alimenticias responsables del sabor. También posee propiedades lubricantes y mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal por las mucinas que se concentran sobre la superficie de la mucosa actuando como barrera efectiva contra la desecación. La acción bacteriana directa por medio de lisozima, lactoferrina y la lactoperoxidasa que interfieren en la capacidad de los microorganismos para multiplicarse o bien para su destrucción. Mantenimiento del pH bucal

por medio de la histidina y los fosfatos. Contrarresta la acidez de la placa bacteriana y ayuda a la maduración pos-eruptiva del esmalte y remineraliza los dientes.⁵

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA EVALUAR LA FUNCIÓN SALIVAL.

- Sialografía. Consiste en la inyección de un material radiopaco de manera retrógrada dentro del sistema de los conductos salivales con el objeto de definir la anatomía de las glándulas.
- Sialometría: Mide la cantidad de saliva estimulada y no estimulada, tanto la total como la de alguna de las glándulas en particular.⁶
- Sialoquímica. Detalla la composición de las secreciones salivales, así como la concentración de las mismas.
- Gammagrafía parotídea. Permite la evaluación funcional de las glándulas salivales, valora las zonas no funcionales y valora la asimetría de las glándulas.⁷

Etiología de la xerostomía: El flujo salival puede disminuir cuando los centros salivales se ven afectados por enfermedades psicológicas (ansiedad, depresión, somatización, psicosis), emociones (miedo, excitación) y estrés. El parénquima glandular puede alterarse por aplasia, obstrucción o infección, pero la disminución de secreción sólo se produce si las glándulas menores también están afectadas, ya que éstas son capaces de compensar el déficit de saliva en caso de que las glándulas mayores no funcionen. Además, el transporte de saliva se afecta por obstrucciones (sialolitiasis), infecciones (sialoadenitis) y estenosis en los conductos y conductillos. También por causas inespecíficas, como puede ser el respirar por la boca debido a obstrucción nasal y utilizar inhaladores.⁸

Xerostomía en pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia: La radioterapia constituye una alternativa importante en el tratamiento de muchas de las lesiones que se presentan en el cáncer de cavidad bucal, ya sea que se utilice como único recurso o en combinación con otras modalidades terapéuticas; sin embargo, los efectos de la radiación no solo afectan a las células malignas, sino que ésta es también absorbida por los tejidos bucales y peribucales, particularmente por aquellos con mayor capacidad de renovación celular, como las glándulas salivales. Es conocido que la xerostomía se desarrolla si el área anatómica por irradiar implica las glándulas salivales. La xerostomía en los pacientes irradiados por cáncer en cavidad bucal se produce por la pérdida de tasas de flujo salival tras la inflamación producida en las glándulas salivales incluidas en el campo irradiado. Las glándulas salivales son sensibles a la radioterapia y responden a dosis bajas de radiación a partir

de 10 Gy, pueden verse afectadas aunque sus efectos a esas dosis son reversibles; sin embargo, la saliva se vuelve densa, pegajosa y viscosa. Su origen es por compromiso vascular con afectación de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales. Se produce una atrofia y necrosis de las células acinares y ductales con cambios en el tejido conectivo. La proporción de pérdida de flujo estará en relación a la cantidad de tejido salival incluido en el campo afectado y de la cantidad de dosis suministrada. A dosis acumulativas superiores a 70 Gy los daños pueden ser irreversibles con degeneración y fibrosis del tejido glandular. Se suelen afectar más las glándulas serosas que las mucosas volviéndose la saliva viscosa. Hay pérdida de la función glandular, durante los primeros 10 días hay una pérdida de flujo con secreción de amilasa, hasta los 60 días va disminuyendo la secreción de amilasa con progresiva pérdida de células acinares, posteriormente se entra en una fase que no cambian los parámetros anteriores.⁹ En el tratamiento de carcinomas bucales que involucran la administración de dosis de 60 a 70 Gy, puede conducir a una rápida disminución en flujo salival durante la primera semana de radiación disminuyendo alrededor de 95% del flujo salival total. Finalmente, hay un deterioro de la secreción salival pero comienza la recuperación del tejido acinar entre los 120 a 240 días.¹⁰ Por otro lado en el tratamiento del cáncer de tiroides se utiliza el yodo radiactivo, el cual presentará efectos secundarios como edema y dolor de las glándulas salivales, incluyendo generalmente a la glándula parótida. Por lo tanto, las glándulas salivales también tienen la capacidad de concentrar el yoduro selectivamente. El sitio principal del transporte de yoduro en la saliva es el epitelio de los conductos intralobulillares de la glándula parótida. Se ha informado que la concentración salival de yodo radiactivo oscila entre 20 y 100 veces a la encontrada en el suero. Se ha calculado que hasta 24% de la dosis de yodo radiactivo administrada en el tratamiento del cáncer de tiroides se pierde en la saliva. Al concentrarse el yodo radiactivo, las glándulas salivales están expuestas a los efectos perjudiciales de la irradiación. La parótida es sumamente activa y las células serosas son más susceptibles que los acinos mucosos a los efectos nocivos de la radiación del yodo.¹¹

XEROSTOMÍA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA DE LA CAVIDAD BUCAL

Con el objeto de mejorar los resultados del tratamiento de los tumores avanzados de la cavidad bucal se han ensayado estrategias basadas en quimioterapia, radioterapia y cirugía. Las complicaciones bucales relacionadas con la quimioterapia y la radioterapia para el cáncer son

el resultado de interacciones complejas entre factores múltiples. Los factores contribuyentes más salientes son la lesión letal y subletal de los tejidos orales, atenuación de los sistemas inmunitarios y de otros sistemas de protección, y la interferencia con el proceso normal de curación. Las causas principales pueden, entonces, atribuirse tanto a la estomatotoxicidad directa como a la estomatotoxicidad indirecta. Los efectos secundarios directos comienzan por la lesión primaria de los tejidos bucales. Los indirectos son causados por efectos secundarios no orales que afectan secundariamente la cavidad oral, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección.¹² Las complicaciones pueden ser agudas (desarrollándose durante la terapia) o crónicas (desarrollándose meses o años después de la terapia). Por lo general, la quimioterapia contra el cáncer causa efectos secundarios agudos que se resuelven después de discontinuarse la terapia y recuperarse los tejidos lesionados. En contraste, los protocolos de radiación característicamente, además de causar efectos secundarios orales agudos, también provocan en los tejidos lesiones permanentes que producen riesgos que permanecerán durante la vida del paciente. Los pacientes sometidos a radioterapia y quimioradioterapia desarrollan mucositis transitoria, pero la xerostomía, de grado variable, es permanente.¹³ La asociación de quimioterapia y radioterapia que se ha evaluado en distintos regímenes en ensayos aleatorizados que han demostrado un importante incremento de la supervivencia en los pacientes con tumores localmente avanzados que recibieron el tratamiento combinado.¹⁴

Existen otras causas de xerostomía como:

- Quiste de retención mucosa: Es una tumefacción causada por la obstrucción del conducto excretor de una glándula salival, dando origen a una dilatación del conducto.
- Sialolitiasis: Obstrucción del drenaje de una glándula mayor, como consecuencia del depósito de masas calcificadas en la luz del conducto de excreción.
- Sialodentitis esclerosante crónica: Es la inflamación crónica del tejido glandular salival con sustitución de los acinos por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso, pero con conservación de gran parte de la arquitectura ductal.
- Sialosis: La sialoadenosis, también llamada sialosis o hiperplasia linforreticular, es una lesión crónica que afecta simultáneamente a múltiples glándulas salivales, se presenta asociada a distintas enfermedades como tuberculosis, sarcoidosis, leucemia, y con otros síndromes de etiopatogenia no aclarada como síndromes de Sjögren, de Mikulicz, de Melkersson-Rosenthal, diencefálico-infundibular.
- Agenesia de las glándulas salivales: La agenesia de las glándulas salivales mayores es una anomalía congénita extremadamente rara que puede asociarse con la aplasia de las glándulas lacrimales, y en otros casos con defectos ectodérmicos.¹⁵
- Síndrome de Sjögren: Enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, y cuya sintomatología es la presencia de sequedad bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmía). Es una enfermedad autoinmune sistémica en la que las células inmunes atacan y destruyen las glándulas exocrinas que producen las lágrimas y la saliva.¹⁶
- Artritis reumatoidea: Enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones y que debido a la terapéutica empleada conlleva problemas en la salivación.¹⁷
- Lupus eritematoso: Respuesta inmunitaria hiperactiva que ataca a las células y tejidos sanos. Esto lleva a una inflamación prolongada crónica de los tejidos incluyendo las glándulas salivales por lo que se produce una disminución del flujo salival.¹⁸

La xerostomía se caracteriza por ardor y dolor de la mucosa, en especial de la lengua; se acentúan en forma progresiva a partir del mediodía y alcanzan su punto máximo por la noche, acompañado de disgeusia o alteraciones gustativas, que provocan la apreciación de un sabor metálico, lo que modifica de manera sensible la cantidad y calidad de los alimentos que los pacientes consumen, al preferir alimentos con gran contenido de azúcar y agua. Hay halitosis, que se debe a la dificultad en el arrastre y mantenimiento de los alimentos en la cavidad bucal. Clínicamente en la mucosa bucal se observa pérdida del brillo, palidez y adelgazamiento (**Figura 1**).

El dorso de la lengua se fisura con facilidad presentando apariencia lobulada; a veces ocurre lo mismo en los labios (xeroqueilía). También puede presentarse inflamación en especial en lengua y paladar así como candidosis bucal. En pacientes usuarios de prótesis dentales, el roce ocasiona erosiones sobre la mucosa bucal, lo que puede favorecer procesos inflamatorios en las mucosas como los épulis fisurales, además la falta de salivación promueve la gingivitis o sangrado de la encía debido a la inflamación producida por la acumulación de placa dentobacteriana y el aumento de microorganismos lo que puede provocar

Figura 1.

Paciente femenino con xerostomía pos-radioterapia.



Fuente: Servicio Prótesis Maxilofacial Hospital General de México

a su vez problemas en los tejidos de soporte del diente (enfermedad periodontal) que si no es tratado se presenta la consecuente pérdida de órganos dentarios una vez que se terminen su soporte óseo (**Figura 2**).

Debido al cambio de pH bucal y a que se favorece un ambiente ideal para microorganismos acidófilos la incidencia de la caries se ve aumentada generalmente a nivel del cuello dental por lo que con llevará a fracturas de las coronas dentarias. La xerostomía facilita la aparición de faringitis, laringitis, ronquera, tos seca y dificultad para expectorar.¹⁹

TRATAMIENTO LA XEROSTOMÍA

Estimulación de la salivación: Cuando existe función residual de las glándulas salivales, de forma mecánica se puede aumentar con la masticación de alimentos duros (zanahorias) o chicle (sin azúcar). Otra manera es mantener semillas de fruta (huesos de cereza o aceituna) en la boca. También se puede emplear la siguiente formulación: se disuelven 15 gotas (0.5 mL) de clorhidrato de pilocarpina al 1% de las soluciones oftálmicas (isoptocarpina a 1%) en un vaso con 20 mL de agua para obtener una dosis equivalente a 5 mg; o bien, una o dos gotas de pilocarpina a 5% sobre la lengua tres veces al día. También se puede utilizar una solución a base de ácido cítrico. Pueden aconsejarse caramelos o chicles, aunque con precaución por el efecto de los azúcares (sorbitol, xilitol) que actúan como estímulos gustativos.

Radioprotectores: Como la amifostina que previenen un daño mayor en el parénquima de las glándulas salivales aplicados antes y durante el tratamiento con radioterapia.

Sialogogos: El fármaco más empleado es la pilocarpina oral dosis de 5 a 10 mg tres veces al día, con la cual sólo pueden manifestarse efectos secundarios como sofocación, sudoración y poliuria, que desaparecen al disminuir la dosis.

Amifostina: Trifosfato orgánico que es desfosforilado en los tejidos normales a su metabolito activo, WR-1065. La amifostina se desarrolló originalmente como un agente radioprotector dentro del *Anti-Radiation Drug Development Program* (Programa de desarrollo de fármacos antirradiación), iniciado por el ejército de los Estados Unidos en el *Walter Reed Army Institute* de Investigación (Washington D. C.) a principios de los años cincuenta. Se sugiere que el mecanismo de radioprotección sobre el tejido normal comparado con el tejido tumoral de la amifostina se debe a dos efectos; primero, la amifostina se acumula mucho más en el tejido normal comparado con las células transformadas malignas; en segundo lugar, la fosfatasa alcalina necesaria para la defosforilización de la amifostina a su compuesto activo WR-1065 es más efectiva en el ambiente alcalino del tejido normal que en los tejidos tumorales ácidos. Se suele utilizar en perfusión (200 mg/minuto) unos 15 o 30 minutos antes de cada sesión de radioterapia. Los efectos adversos más frecuentes de la amifostina son: emesis, hipotensión, somnolencia y estornudos.²⁰

Los sialogogos estimulan directamente el parénquima salival como la anetoltritiona, la pilocarpina y la cevamilina.

Anetoltritiona: Favorece el efecto de los neurotransmisores parasimpáticos. Su uso combinado con la pilocarpina mejora su eficacia. Se presenta en grageas de 50 mg y se pauta comenzando por tres grageas al día durante una semana para luego mantenerlo en dos comprimidos al día. Como efectos secundarios puede aparecer decoloración de la orina y diarrea.

Pilocarpina: La pilocarpina es una amina terciaria, extraída de un alcaloide el *pilocarpus jaborandi* que se encuentra en Sudamérica.¹ Farmacológicamente, el clorhidrato de pilocarpina es un agente parasimpaticomimético que funciona como agonista muscarínico con actividad β adrenérgica moderada. Este alcaloide produce la estimulación de las glándulas exocrinas en los seres humanos. Adicionalmente, existen estudios que revelan que el empleo del clorhidrato de pilocarpina después de terminada la radioterapia mejora la producción salival y la calidad de vida de los afectados. El inicio del efecto sialogogo es a los 30 minutos y tiene una duración promedio

Figura 2.

Paciente masculino con caries cervicales pos-radioterapia.



Fuente: Servicio Prótesis Maxilofacial Hospital General de México

de dos a tres horas.²¹ Es un potente estimulador de los receptores muscarínicos con un efecto importante sobre la secreción de las glándulas exocrinas. Se da en comprimidos de 5 mg, tres veces al día por vía oral. También se presenta en forma de colirio a 0.04% que se puede instilar en el suelo de la boca varias veces al día. Este fármaco presenta efectos indeseables como sudoración, enrojecimiento, incontinencia y puede dar efectos digestivos por lo que habrá que tener cuidado con pacientes con úlceras en el tubo digestivo. Asimismo, está contraindicada en enfermos hipertiroides, asmáticos, cardíopatas, epilépticos y aquellos que presentan Parkinson.

Cevimilina: Actúa como un agonista colinérgico sobre receptores muscarínicos teniendo especificidad mayor sobre los receptores M3, porque tiene mayor potencia que la pilocarpina. En general es bien tolerada aunque puede alterar la conducción y frecuencia cardíacas. Puede presentar efectos secundarios como sudoración, poliuria, náuseas y diarrea, y está contraindicada en pacientes con asma, alérgicos al fármaco y con glaucoma de ángulo cerrado e iritis.

SUSTITUTOS SALIVALES

Cuando las situaciones de boca seca son extremas y prolongadas se utilizan sustancias que pretenden reemplazar a los componentes y funciones de la saliva que se ha perdido. En primer lugar están las llamadas salivas artificiales que tienen la finalidad de humedecer la mucosa bucal y protegerla especialmente frente a factores irritativos mecánicos, químicos e infecciones e intentan reemplazar los productos perdidos.

Para eso se usa soluciones acuosas, con glucoproteínas o mucinas, enzimas salivales del tipo de la peroxidasa, glucosa oxidasa o lisozima. Asimismo, se han utilizado polímeros como la carboximetilcelulosa con una finalidad de proteger los tejidos blandos. También se utilizan iones como calcio y fosfatos o fluoruros para la protección de los tejidos duros de los dientes.²¹ Las salivas artificiales se aplican, en forma de soluciones líquidas, geles, pastillas o bien mediante pulverizaciones y se utilizan tantas veces como sea necesario, con el propósito de proporcionar una prolongada humedad de la mucosa oral.¹⁴⁻¹⁸ Los sustitutos utilizados en USA son diferentes a los que se utilizan en Europa. En los Estados Unidos se utilizan sustitutos basados en carboximetilcelulosa acompañados de mucopolisacáridos y geles de polímeros de glicerol; mientras que en Europa se utilizan muchos sustitutos basados en mucinas de origen porcino o bovino.²²

También se han añadido productos de tipo antimicrobiano o antisépticos como la clorhexidina, el triclosan o la hexetidina para el control químico de la placa bacteriana. Soluciones con carboximetilcelulosa presentan alta viscosidad lo que puede disminuir su capacidad de lubricación a los tejidos. Las soluciones preparadas con sales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor; tienen como objetivo principal la remineralización de los tejidos duros. Se ha observado que la secreción salival previa a la terapia de radiación es normal y teóricamente es posible recolectar esta saliva antes del tratamiento y de este modo luego de la terapia de radiación se le podría suministrar al paciente saliva autógena.¹⁹

Electro-estimulación salival: El primer informe sobre esta modalidad de tratamiento fue de Weiss y colaboradores en 1986. Ellos estudiaron el electro-estimulación en un grupo de pacientes con xerostomía, secundaria a radioterapia con base en un estudio aleatorio, con doble ciego. Usaron un dispositivo intraoral con el que las sondas se pusieron en contacto con la lengua y el paladar. La producción de saliva fue evaluada por insertar un dedo con guante en la boca y mirando el guante bajo una luz para determinar grado de humedad. Informaron sobre la mejora: en 50% fue moderada y en 30% mostró la mejora resultó sustancial; sin embargo, la evaluación del método era muy subjetivo.²³ En 1988, Steller y colaboradores, realizaron un estudio en pacientes con síndrome de Sjogren; el método de colección era vía la expectoración. Subjetivamente, cinco de 13 sujetos sintieron mejora, pero objetivamente la mejora fue en tres sujetos.²⁴ En el Centro Médico Naval Nacional de Bethesda, se utilizó la electro-estimulación de la glándula parótida en 22 pacientes, 17 hombres y cinco mujeres, obteniendo aumento del flujo salival en 15 casos, con

presencia de tejido acinar, lo que comprobó la eficacia de este recurso, pues se podría aplicar a pacientes oncológicos con remanente de tejido salival funcional. En resumen, estos estudios mostraron que la electro-estimulación aumenta el flujo salival.²⁵

Reservorios: Uno de los métodos para poder aportar un sustituto salival durante un largo periodo de tiempo es el uso de reservorios intra-orales. Estos dispositivos pueden ser incorporados, en el caso de los pacientes desdentados, en sus prótesis, aunque se ha comprobado que interfieren en la realización de las funciones orales y en la oclusión de los pacientes. En un estudio realizado por Frostse concluyó que el efecto de utilizar dicho dispositivo tiene un pequeño impacto tanto en la sequedad bucal (a nivel clínico) como en el aumento de flujo salival; aunque la mayoría de los pacientes lo prefirieron comparado con su método habitual de lubricación, percibiendo mejoras en su sensación de sequedad bucal, habla y deglución tras el uso del dispositivo.²⁶

Acupuntura: El empleo de la acupuntura puede provocar una mejora significativa de los síntomas de la xerostomía y un aumento en la saliva excretada. Así, se ha descrito un mecanismo por el cual la acupuntura puede repercutir en el aumento del flujo salival, que consiste en que tras la acupuntura se produce el incremento de dos neuropéptidos de la saliva (el polipéptido intestinal vasoactivo y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina), provocando el aumento del flujo salival.²⁷

Técnicas nuevas de radioterapia: Con las técnicas nuevas de radioterapia como IMRT se pueden restringir la irradiación sólo al área del tumor protegiendo los órganos cercanos, se puede proteger las glándulas salivales contralaterales preservando su función evitando la pérdida total del flujo salival.²⁸

► CONCLUSIONES

La xerostomía puede tratarse mediante la estimulación de la salivación cuando existe función residual de las glándulas salivales, de forma mecánica con la masticación de alimentos duros o chiclosos que actúan como estímulos gustativos.

El tratamiento del cáncer de cavidad bucal con radioterapia produce efectos secundarios nocivos tanto agudos como crónicos. Dentro de los efectos crónicos secundarios a los efectos de la radioterapia se encuentra la xerostomía transitoria o permanente la cual se manifiesta con disminución del flujo salival en un principio o hasta la falta de producción salival permanente. A dosis de radiación acumulativas superiores a 70 Gy en las glándulas salivales, los efectos pueden ser irreversibles

causando degeneración y fibrosis del tejido glandular. Se suelen afectar más las glándulas serosas que las mucosas volviéndose la saliva viscosa. En la mucosa bucal se observan cambios que se deben a la falta de salivación y se manifiestan como pérdida del brillo de la mucosa, palidez y adelgazamiento de la mucosa. La estimulación salival con sialogogos es otra forma de tratamiento sin embargo hay que ser cauteloso en el uso de estas sustancias ya que todas presentan de alguna forma inconvenientes o reacciones adversas por lo que se deben de manejar de una forma cuidadosa. La estimulación eléctrica de las glándulas salivales han dado otro tipo de opción de tratamiento sin embargo todos los tratamientos ofrecidos presentan limitado efecto si no se cuenta con parénquima salival residual.

REFERENCIAS

1. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del Tratamiento del cáncer oral. *Av Odontostomatol* 2008;24:111-121.
2. Ballenger John Jacob. Enfermedades de la nariz garganta, oído, cabeza y cuello. 3era. Edición Editorial SALVAT. Barcelona España;1988. pp. 1110-123.
3. Ferraris María Elsa, Campos Muñoz Antonio. Histología y Embriología Bucodental. Editorial Panamericana, primera edición. México; 2000. pp. 123-157.
4. Llena MC, Almerich JM, Forner L. Determinación de ácido láctico en el dorso de la lengua. Su relación con la presencia de caries activa. *RECOE* 2004;9:303-7.
5. Liébana J, González MP, Liébana MJ, Parra L. Composición y ecología de la microbiota oral. En: LiébanaJ, ed. Microbiología oral. 2ª ed. Madrid. MacGraw-Hill-Interamericana; 2002. pp. 515-25.
6. Carramolino E., Silvestre FJ. Boca seca y su manejo en la clínica odontológica. *DENTUM* 2009;9:24-31.
7. Bradway S D, Levine MJ. Salivary glands and saliva. *Encyclopedia of human biology*. Nueva York. Academic Press Inc 1991;6:689-700.
8. Bascones Martínez Antoni. Medicina Bucal. Ediciones Avances Médico-Dentales, S.L. Tercera edición. Madrid España; 2004;467-522.
9. Gallardo Juan M. Xerostomía: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:109-116.
10. Mervyn Gornitsky, George Shenouda, Khalil Sultanem. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:45-52.
11. Chao MA, Jiawei Xie, Qingfeng Chen, et al. Amifostina para las glándulas salivales en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado tratado con yodo radiactivo. *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford.
12. Epstein JB. Infection prevention in bone marrow transplantation and radiation patients. *NCI Monogr* 1990;9:73-85.
13. Martín Granados, José Luis Aguilar, Kuauhyama Luna, et al. El Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de las Vías Aerodigestivas Superiores. *Cancerología* 2007;2:27-38.
14. Cruz-Hernández JJ, del Barco-Morillo E. Tumores del área ORL. Tratamiento con quimiorradioterapia. *Revista Jano* 2007;165:37-41.
15. Frank H. Netter Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Editorial Masson S.A. Madrid, España; 2000. pp. 123-145.
16. Díez Morondo C. et al. Aspectos actuales del Síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010. doi:10.1016/j.semreu.2010.02.006
17. Barbera A, Domínguez MC. 2004. Características e inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. Estado actual en el tratamiento. *Rev Biotecnol Aplicada* 2004;21:189-201.
18. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-28.
19. Jiménez Duarte Javier. Clinical aspects and treatment of xerostomia. *Acta de*

- Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello 2005;1:14-20.
20. Wasserman Todd H, David M. Brizel. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2 year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Radiation Oncology BiolPhys* 2005;4:985-990.
 21. Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, et al. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral* 2004;9:204-11.
 22. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11:226-31.
 23. Weiss WW Jr, Brenman HS, Katz P, Bennett JA. Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:845-60.
 24. Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *J Dent Res* 1988;67:1334-7.
 25. Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM, et al. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:316-20.
 26. Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, et al. Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Dis* 2006;12:57-62.
 27. Dawidson I, Angmar-Månsson B, Blom M, et al. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of vasoactive intestinal polypeptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides* 1998;32:543-8.
 28. Greenberg MS, Porter SR. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:28-46.

Tumor del estroma gonadal; revisión de la bibliografía

Gonadal stromal tumor: Review of the literature

Migdania Martínez-Madrigal,¹ Tito Ramírez-Lozada,² David Eduardo Muñoz-González,³ Salvador Rivera-Flores,⁴ Miguel Fernández-López,¹ Juan Serrano-Rodríguez⁵

▷ RESUMEN

El tumor de las células de la granulosa poco frecuente, produce síntomas a consecuencia de una secreción de estradiol; con mucho mejor pronóstico, menor agresividad que el resto de las neoplasias ováricas y una historia natural más prolongada. La cirugía constituye el principal abordaje diagnóstico, de estadificación, de disminución de volumen tumoral y terapéutico. La quimioterapia adyuvante sólo se recomienda en estadios precoces con factores de riesgo o en estadios avanzados, pareciendo disminuir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída. El régimen más utilizado hasta el momento es el establecido para tumores germinales.

Palabras clave: tumor, células de la granulosa, México.

▷ ABSTRACT

The tumor cells of granulosa rarely produces symptoms as a result of secretion of estradiol, with much better prognosis, less aggressive than the rest of the ovarian tumors and a longer natural history. Surgery is the primary diagnosis of staging of tumor volume decrease and therapeutic. Adjuvant chemotherapy is recommended only in early stages with risk factors or in advanced stages, seems to decrease disease-free survival and relapse-free survival. The system most used to date is set for germ cell tumors.

Keywords: Tumor, granulosa cells, Mexico.

1Médico Adscrito.

2Director General.

Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, Instituto de Salud del Estado de México.

3Médico Adscrito Instituto Nacional de Cancerología, México D. F.

4Jefe de la División Materno Fetal.

5Residente de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Tollocán S/N, Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Teléfono celular: 04455 3200 5767.

Correo electrónico: migdaniammadrigal@yahoo.com.mx.

▷ INTRODUCCIÓN

El tumor de células del estroma gonadal, es un tipo de neoplasia poco común. Se caracteriza por su capacidad de secretar esteroides sexuales como los estrógenos. Su presentación es similar a otros tumores pero sus marcadores séricos, su comportamiento biológico, sus factores pronósticos y su manejo terapéutico deben individualizarse.^{1,2}

En el desarrollo embrionario, el ovario se desarrolla a partir de la cuarta semana y se deriva de tres estructuras: 1). Epitelio celómico, 2). Mesénquima subyacente y 3). Células germinativas. De acuerdo a su origen embriológico, el ovario da tres tipos de componentes que pueden dar origen a tumores:

1. Estroma de los cordones sexuales: células de la granulosa, tecoma, fibroma, células de Sertoli, Sertoli-Leydig.
2. Células germinales: Disgerminoma, tumores del seno endodérmico, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma.
3. Epitelio-estroma de la superficie: Seroso, mucinoso, endometriode, células claras, células transicionales.

De acuerdo a su origen, podemos considerar que los tumores ováricos son derivados de:

- Epitelio celómico: 50% a 70%
- Células germinales: 15% a 20%
- Estroma gonadal: 5% a 10%
- Mesénquima: 5% a 10%
- Metastásico: 5% a 10%.^{1,2}

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES DE LA GRANULOSA Y ESTROMA

Granulosa:

- Tipo adulto.
- Tipo juvenil.

Tecoma-fibroma:

- Tecoma.
- Fibroma-fibrosarcoma.
- Tumor estromal esclerosante.

Tumores de células de Sertoli-Leydig:

- Tumor de Sertoli.
- Tumor de Leydig.
 - Bien diferenciado.
 - Moderadamente diferenciado.
 - Pobremente diferenciado.
 - Con elementos heterólogos/ Mixto.

No clasificado:

- Ginandroblastoma.
- Tumor del cordón sexual con túbulos anulares.^{3,4}

Epidemiología del Tumor de las Células de la Granulosa: A nivel mundial, el cáncer epitelial de ovario se encuentra en el quinto lugar después del de mama, pulmón, cérvix, colon, en donde los tumores del estroma gonadal representan de 5 a 8%.

Sobre los tumores de las células de la granulosa y su epidemiología en la actualidad podemos concluir que:

- Representa de 3% a 5% de todos los cánceres ováricos.
- Incidencia de 0.4 a 1.7 por cada 100 000 mujeres.
- La mayoría son peri menopáusicas.
- Sólo 5% se presenta antes de la pubertad.
- Aparentemente sin predisposición hereditaria.
- En etapa clínica I: se presenta de 60% a 70%.
- La mayoría producen estrógenos.
- Se acompaña de adenocarcinoma endometrial en 13% de casos.⁵

Definición de los tumores del estroma gonadal: Los tumores del estroma constituyen un grupo heterogéneo poco frecuente que se desarrollan a partir de las células que rodean los ovocitos, y producen hormonas ováricas. Los cuales pueden ser benignos o malignos.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GONADAL:

Se clasifican en dos subtipos:

- Tipo adulto: Se presentan en mujeres de edad avanzada (promedio 50 a 54 años) y representa 95% de los casos.
- Tipo juvenil: Se representa en 5% durante la pubertad, es más común en niñas y las mujeres jóvenes, en donde se presenta con mayor tasa de proliferación y tiene un riesgo menor de presentar recidivas.⁶

Cuadro Clínico: En la exploración física se detectan grandes masas unilaterales, firmes o móvil, con diámetro promedio de 12 cm, la mayoría es multiquística que asemejan a un cistoadenoma mucinoso. También se puede presentar como masa pélvica o abdominal, asintomática, con sólo signos de hiperestrogenismo. Hasta 55% presenta endometrio hiperplásico o sangrado uterino anormal.⁷

Características físicas del tipo adulto: Representa 95% de casos, con edad promedio 50 y 54 años, 95% son unilaterales, en etapa I de 78% a 91%, con supervivencia de 92% a 100% a cinco años. Las recurrencias tardías se presentan con mayor posibilidad cuando el diagnóstico se realiza antes de los 37 años, el principal dato clínico es

una masa pélvica hasta en 60% de los casos, con dolor abdominal hasta 22% o acompañado de sangrado vaginal anormal en 17%. En raras ocasiones se acompaña de infertilidad y androgenismo. La hiperplasia endometrial con atipia se presenta en 24% a 80% de los casos. Se acompaña de cáncer de endometrio hasta 13%. El pronóstico es favorable a largo plazo. Presenta recidivas de 10% a 33%. Con un tiempo promedio de recidiva de cinco a 10 años. La supervivencia es de 90% a 10 años, si se encuentra en etapa I. En etapa avanzadas la supervivencia es a cinco años de 0% a 22%.^{3,4}

Características físicas de tipo juvenil: Representan de 5% a 7%; de éstos casos, 90% se presenta en pre-púberes. De forma bilateral en 5%. La mayoría de los casos en etapa I. El rango de curabilidad es alto. Son menos diferenciados que la forma adulta. Y la supervivencia es de 92% a cinco años en etapa I. La supervivencia en etapa II, III, IV es de 23%. La recurrencia puede ocurrir a tres años. Los síntomas inespecíficos con los que se pueden presentar son: ascitis, aumento de la circunferencia abdominal, el dolor abdominal es por torsión, acompañado de hemorragia transvaginal como consecuencia de ruptura del tumor y hemoperitoneo. En pacientes con signos de hiperestrogenismo en pubertad precoz con sangrado uterino anormal, presencia de hiperplasia endometrial, o presencia de virilización, en especial si se acompaña de masa anexial, en los cuales el diagnóstico de forma obligatoria debe de descartarse. En el momento de diagnóstico la mayoría se encuentra en etapa temprana, y los tumores son de bajo potencial maligno. Los principales marcadores tumorales para el estudio de las masas anexiales son:^{3,4}

AFP: Alfafetoproteína.

- HGC Sub unidad beta: Fracción beta de la hormona gonadotrópica humana.
- DHL: Deshidrogenasa láctica.

La utilidad de un marcador tumoral es diagnóstica, para valorar respuesta a tratamiento, seguimiento, y recurrencia enfermedad.⁸

Alfafetoproteína: Es un antígeno fetal, cuya estructura es la de una glucoproteína de 69 000 Dalton, con origen en saco vitelino, hígado, tracto gastrointestinal fetal. El valor normal es menos de 40 ng/mL, su vida media 4.5 días, se eleva en casos de tumores del senos endodérmico y teratoma inmaduro.

HGC sub-unidad beta: Es un marcador hormonal, con glucoproteína de 36 700 Dalton, se origina en el sincitiotrofoblasto, con valor normal de 5 ng/mL, y una vida media de 16 a 24 horas. Se eleva en presencia de: coriocarcinoma, carcinoma embrionario y poliembriona.

Deshidrogenada láctica: Es una isoenzima glucolítica; se considera un marcador tumoral no específico que se

relaciona con daño celular y necrosis. Su valor normal es de 95 U/Lt a 200 U/L y se eleva en casos de disgerminoma.

En el caso de los tumores del estroma gonadal, el marcador tumoral más útil es inhibina A.

Hay que considerar que el ovario es única fuente de inhibina. Predice una recurrencia clínica de cinco a 20 meses. Sin embargo, no es específica de tumores de la granulosa. También se eleva en tumores epiteliales principalmente en mucinosos. Los niveles guardan relación con cantidad de tumor.

Inhibina: Es una glucoproteína, cuya principal acción es un potente regulador de secreción de la hormona folículo estimulante, producida por células de la granulosa de folículos ováricos normales, durante la fase folicular, es producida por el ovario en respuesta: hormona folículo estimulante y hormona luteinizante. Existen dos isoformas: inhibina A e inhibina B. Las dos presentan dímero de dos subunidades, α y la subunidad β . La subunidad α es la misma en ambas. La subunidad β es diferentes (β A y β B), cerca de 64% presenta homología. Las tres subunidades (α , β A, β B) se codifican en diferentes genes ubicados en los cromosomas dos (α y β B) y siete (β A).

Estradiol. Tiene ausencia de secreción en 30% y no es confiable para valorar actividad tumoral.

Hormona antimülleriana: Es producida por células granulosas de folículos en desarrollo e indetectable en la posmenopáusica. En la pre-menopausia no es mayor de 5 μ g/L, y se presenta de forma normal en 93% de otros cánceres ginecológicos.

La inhibina se encuentra positiva en 94 % de los casos de tumores de la células de la granulosa. Se puede presentar elevada en 10% a 20% de los carcinomas endometrioides metastásicos de ovario. La inhibina en su mayoría es indetectable después de la menopausia. Un incremento de inhibina en una mujer posmenopáusica o una mujer pre-menopáusicas con amenorrea e infertilidad es sospechoso de presencia de un tumor de células de la granulosa, pero no específica.^{8,9}

Diagnóstico: Es importante realizar historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepática, marcadores tumorales hCG, AFP y LDH. Es útil el cariotipo en pre-menárquicas, se solicita radiografía de tórax, ultrasonido pélvico y tomografía abdomino- pélvica.¹⁰

Hallazgo ultrasonográfico: Se presenta como una masa sólida: heterogénea, septadas, quística; sin embargo, son inespecíficos.

La cirugía es necesaria con finalidad: diagnóstica, etapificadora y terapéutica.

La biopsia de endometrio preoperatorio: Se recomienda en mujeres con sangrado uterino anormal y posmenopáusicas con masa anexial y endometrio mayor de 5 mm; así como en general a todas las mujeres con diagnóstico en el preoperatorio de tumor de células de la granulosa. La biopsia es importante ya que detecta hiperplasia endometrial de 25% a 50% y carcinoma endometrial de 5% a 10% de los casos.^{7,11-14} Los adenocarcinomas de endometrio que se asocian con tumores de la célula de la granulosa son en etapas tempranas y bien diferenciados.

Diagnóstico diferencial: Masa anexial y sangrado uterino anormal que debe incluir: metástasis ováricas con cáncer uterino primario, metástasis en endometrio de un cáncer primario de ovario y cáncer primario de ovario epitelial con cáncer de endometrio sincrónico.¹¹

Histopatología: Las células de la granulosa presentan citoplasma escaso con núcleo “café-frijol”; atipia y las mitosis son poco frecuentes. Las células tienen tendencia a organizarse en pequeños grupos llamados cuerpos de *Call-Exner* que asemejan folículos primordiales. A nivel macroscópico, es de predominio quístico, con coloración amarilla o gris, con líquido seroso con sangre coagulada; al microscópico, se presenta con predominio células de la granulosa; bien, moderado o poco diferenciados; núcleos en grano de café, con cuerpos de *Call-Exner* en 30% a 60% y con un patrón: microfolicular, macrofolicular, insular, trabecular y sarcomatoide. En estos tipos, no existe diferencia en cuanto al pronóstico.

Seguimiento: Se realiza con examen físico cada dos meses por dos años; posteriormente se realiza cada seis meses por tres años y después del quinto año se realiza de forma anual. Con exploración física, marcador tumoral y biometría hemática, en base a la sintomatología que se presente se solicitará ultrasonido, radiografía de tórax, tomografía abdomino-pélvica y PET-CT. Se valorará de forma individual la toma de citología cervical y mastografía.^{12,13}

UTILIDAD DEL MARCADOR TUMORAL PARA RECURRENCIA

Principalmente se presenta una recurrencia pélvica se puede presentar hasta 30% a 45%.

En tumores que productores de estradiol: No es un marcador sensible para detectar la presencia de un tumor de células de la granulosa. Hasta 30% de los tumores no producen estradiol. Sin embargo, los niveles séricos de estradiol posoperatorio puede ser útil para detectar una elevación en caso de recurrencia. La inhibina se puede utilizar para la vigilancia y evaluar enfermedad recurrente.

Aunque la mayoría de los laboratorios comerciales sólo proporcionan pruebas para inhibina A y son los niveles séricos de inhibina B los que más se elevan.

Sustancia Inhibidora Mülleriana (MIS): Es producida por las células de la granulosa en los folículos en desarrollo. Indetectable en las mujeres posmenopáusicas. Los Niveles de Sustancia Inhibidora Mülleriana elevados son específicos para presencia de tumor; sin embargo, no está disponible para uso clínico.^{14,15}

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

Cirugía: Proporciona el diagnóstico definitivo y es la base del tratamiento. El sistema de etapificación es el mismo que la que se utiliza para otros primarios de ovario. Los tumores de células de la granulosa en su mayoría se limitan a un solo ovario. En laparotomía exploradora se realiza inspección meticulosa de ovario contralateral, anexos y los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos. Se recomienda en mujeres peri y posmenopáusica la realización de: Histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. La estadificación quirúrgica es el factor pronóstico más importante que orienta a la administración de adyuvancia. En etapa clínica IA – G1G2 que desean preservar la fertilidad, son candidatas a solo realizar salpingooforectomía unilateral y a conservar el útero. El ovario contralateral debe ser cuidadosamente inspeccionado; la biopsia sólo es necesaria si se encuentra lesión. La información que se dispone se basa en estudios retrospectivos, donde la tasa de curación es igual en etapa temprana tratada con salpingooforectomía unilateral contra bilateral.^{16,17}

TERAPIA ADYUVANTE

La cirugía es el único tratamiento aceptable para los tumores de células de la granulosa. Hasta 95% al momento de diagnóstico se presenta en etapa IA 1. La supervivencia y el periodo libre de enfermedad en los pacientes con etapa I son de aproximadamente 90%. Los resultados son menos favorables en etapas superiores y en etapa I con tamaño del tumor mayor de 10 cm, ruptura del tumor, o un alto índice mitótico. El papel de la adyuvancia se considera para estos pacientes, en base a estudios observacionales. Por lo raro de estos tumores no hay estudios bien diseñados, aleatorios para definir conducta.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

La información se basa en series retrospectivas. Existen reportes de pacientes que recibieron quimioterapia posoperatoria en etapa III, esta proporciona una disminución

en la progresión de hasta 40%, que mejora la sobrevida global. La quimioterapia administrada está en base a platino, bleomicina, etopósido, y cisplatino. Las alternativas son: etopósido más cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino. En mujeres mayores de 40 años hay más riesgo de recurrencia. Sin embargo, no hay ensayos prospectivos que aporten más información.¹⁶⁻¹⁸

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

No hay ensayos prospectivos, que documenten el uso de radioterapia. Los tumores de células de la granulosa son radio-sensibles y pueden alcanzar respuestas clínicas en recurrencias. En las series retrospectivas, se observa que los pacientes con mayor edad se benefician de radioterapia. Sin embargo, hay un mayor riesgo que beneficio. Hay falta de evidencia que apoye un beneficio en la administración de adyuvancia, por lo que no está establecido que la quimioterapia o radioterapia sea potencialmente curativa.

La quimioterapia basada en cisplatino es una opción para mujeres con enfermedad residual. Otros recomiendan quimioterapia en mujeres con alto riesgo (consideradas etapa II - IV), no hay una recomendación establecida, en cuanto al régimen y el número de ciclos.¹⁹

PRONÓSTICO

Factores patológicos: Índice mitótico (cinco mitosis/10 por campo), invasión del espacio linfovascular, tamaño del tumor (10 cm a 15 cm), rotura del tumor y grado del tumor. En cuanto a los factores citogenéticos y moleculares. Hay información escasa y sin valor pronóstico.

El pronóstico depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la presencia de enfermedad residual. La sobrevida a cinco años cuando es completamente resecado para la etapa I es de aproximadamente 90%.²⁰⁻²³

Pronóstico menos favorable: Presencia de tumor con tamaño de 10 cm a 15 cm o ruptura capsular.

En el tipo de adulto, hay que considerar la atipia celular, alto índice mitótico (4 a 10 mitosis/10 por campo), y la ausencia de cuerpos de *Call-Exner* como factores para recurrencia. En el tumor la presencia de cariotipo anormal, sobre-expresión de p53 y la presencia de ploidía no son de valor pronóstico. Los tumores de las células de la granulosa tienen potencial metastásico y tendencia a recaída. En la etapa I, la sobrevida a los cinco años es de 94%, a los 10 años, de 82% y a los 20 años de 62%. La mediana para recaída es aproximadamente de cuatro a seis años después del diagnóstico inicial y una recurrencia tardía se puede presentar hasta en 40 años.²³

TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD RECURRENTE DE TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

El sitio metastásico o recurrencia es la pelvis y retroperitoneo en más de 50% de los casos. No existe un criterio uniforme para el manejo de la enfermedad irresecable o recaída. Si el tumor está localizado, puede ser resecable y favorecer a un buen pronóstico, pero si es difusa e intra-abdominal es difícil de tratar con eficacia. La radioterapia puede inducir respuestas clínicas en persistente o en recurrencia. En una revisión de 34 pacientes de más de 40 años tratados con radioterapia sola, 14 pacientes se presentaron sin progresión de 10 a 21 años de tratamiento. Para los pacientes con metástasis o citoreducción sub-óptima los regímenes de quimioterapia son similares a los utilizados para los tumores de células germinales. Alcanzando tasas de respuesta de 58% a 84% en la mayoría de los casos. Ningún régimen ha producido mejor resultado que los observados con bleomicina, etopósido y cisplatino. El valor de los taxanos, en particular en combinación con cisplatino, está bajo investigación activa y se consideran de segunda línea. Hay datos experimentales y clínicos en series pequeñas que los agentes hormonales pueden tener actividad antitumoral.

Para la enfermedad recurrente, se puede tratar con progesterona sola o en combinación con tamoxifeno. Alternando ciclos quincenales de megestrol 40 mg dos veces al día durante dos semanas, alternando con dos semanas de cursos de tamoxifeno 10 mg dos veces al día.^{24,25}

► CONCLUSIONES

Los tumores de las células de la granulosa, se caracterizan por la producción aumentada de estrógenos, que pueden originar sangrado uterino anormal, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio.

En las mujeres con sangrado uterino anormal y masa anexial se debe realizar una biopsia endometrial debido al aumento de la prevalencia de cáncer de endometrio en grupo.

Se recomienda realizar histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral en mujeres con paridad satisfecha (recomendación 2B) y en mujeres en etapa I que deseen tener hijos, se recomienda: ooforectomía ipsilateral; biopsia de endometrial (recomendación 2B).

Se sugiere quimioterapia con base en cisplatino en mujeres con enfermedad residual después de la cirugía. Para enfermedad recurrente localizada, se recomienda resección quirúrgica (recomendación 2B) y quimioterapia en enfermedad metastásica o cito reducción sub-óptima (recomendación 2B).

La radioterapia puede resultar adecuada como tratamiento primario o adyuvancia en pacientes seleccionados con recurrencia limitada a pelvis.

La vigilancia se realiza con exploración física y nivel de marcador tumoral sérico.

REFERENCIAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clinical Oncol* 2006;24:2137-50.
2. Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5.
3. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003;97:2631-42.
4. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, et al. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981;48:1846-1854.
5. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
6. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
7. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-72.
8. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:958-65.
9. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, et al. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-5.
10. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. Calretinin, More sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1477-83.
11. Adamian RT. Hyperplastic processes and endometrial cancer in patients with hormone-producing ovarian tumors. *Vopr Onkol* 1991;37:48-51.
12. Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, et al. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;66:475-9.
13. Malmström H, Högborg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
14. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:242-5.
15. Matias-Guiu X, Pons C, Prat J. Müllerian inhibiting substance, alpha-inhibin, and CD99 expression in sex cord-stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. *Hum Pathol* 1998;29:840-5.
16. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18:S81-98.
17. Roush GR, el-Naggar AK, Abdul-Karim FW. Granulosa cell tumor of ovary: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Gynecology Oncology*. 1995;56:430-444.
18. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *European Journal Gynaecology Oncology*. 2004;25:431-438.
19. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;73:35-41.
20. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:S62-72.
21. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Research* 2004;24:1223-9.
22. Crew KD, Cohen MH, Smith DH, et al. Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:235-40.
23. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, et al. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-5.
24. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2006;103:31-4.
25. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:865-9.

Desorden linfoproliferativo CD20 negativo postrasplante hepático en remisión completa con rituximab

CD20 negative posttransplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation in complete remission with rituximab

Myriam Rodríguez,¹ Andrés Acevedo,¹ Carlos Castro,^{2,3} Alonso Vera,⁴ Henry Becerra,² Andrés Felipe Cardona^{2,3}

▷ RESUMEN

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (PTLD, por sus siglas en inglés) son una complicación rara pero seria, que se presenta en pacientes receptores de algún trasplante de órgano sólido; dicha entidad cursa con un amplio espectro de manifestaciones asociadas que aparecen como cambios histológicos tempranos hasta patologías malignas que tienen diversa respuesta a las intervenciones terapéuticas. La incidencia varía y depende de factores como el tipo de órgano trasplantado, el grado de inmunosupresión, el número de episodios de rechazo del injerto, y el estado serológico del receptor para el Virus de Epstein-Barr antes del trasplante. Es infrecuente su debut como una masa que comprima la vía biliar. Aunque la mayoría de las lesiones son positivas para el marcador CD20, también pueden ser negativas. Se ha descrito una amplia variedad de estrategias terapéuticas para pacientes con PTLD, siendo importante siempre la reducción de la inmunosupresión y el uso del rituximab combinado o no con quimioterapia. A continuación se

▷ ABSTRACT

Post-transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) are an uncommon but serious complication after solid organ transplantation; they appear as a wide spectrum of associated lesions ranging from benign proliferative disorders to malignant tumors, which respond differently to diverse therapies. The incidence varies depending on multiple risk factors such as type of transplanted organ, immunosuppression intensity, number of episodes of acute rejection and Epstein Barr Virus (EBV) serologic status prior to organ transplantation. In rare cases the PTLD has debuted as a biliary tree stricture mass; although most lesions are positive for CD20 staining, they can be negative. A wide variety of therapies have been described for PTLD patients, starting by reducing immunosuppression therapy, and then a diversity strategies, including rituximab alone or combined with chemotherapy. We report the case of a 68 years-old male patient who developed PTLD one year after undergoing liver transplantation procedure. He presented initially as a cholestatic syndrome. He was treated by reducing immunosuppression and thereafter with two cycles of rituximab monotherapy, achieving initially 80% of tumor response. We

1Grupo Hematología y Trasplante de Medula Ósea.

2Grupo Oncología Clínica y Trasnacional.

Instituto de Oncología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

3Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC; investigador asociado ONCOLGroup.

4Servicio de Trasplante y Cirugía Hepatobiliar, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dra. Myriam Rodríguez. Médico Internista y Hematólogo. Calle 119, N°7 - 75, Bogotá, Colombia. Teléfono: 571 603 0303, ext. 5227. Fax: 571 657 5714. Correo electrónico: ml.rodriguez77@uniandes.edu.co

presenta el caso clínico de un hombre de 68 años, con diagnóstico de PTLT después de un año postrasplante hepático, tras presentar un síndrome colestásico asociado. El sujeto fue tratado inicialmente con reducción de la inmunosupresión y posteriormente con dos ciclos de rituximab, con lo que se obtuvo una respuesta de 80%. La inmunoterapia se discontinuó debido a la disminución del recuento de células T CD4+, y por la duración de la respuesta que alcanzó al menos los dieciocho meses. Dentro del análisis se discuten las hipótesis para explicar este hallazgo y el abordaje global de dicha entidad.

Palabras clave: Trastornos linfoproliferativos, infección por Virus de Epstein-Barr, trasplante de órgano, rituximab, antígenos CD20, colestasis, Colombia.

could not continue established immunotherapy because of a low level T CD4 cell count and because of achieved MRI-confirmed complete remission after two-month follow up subsequent to two rituximab cycles, which persists, at least, eighteen months later. Possible explanations for this findings and general approach to these patients are discussed based on the case.

Keywords: Lymphoproliferative disorders, Epstein Barr virus infection, organ transplantation, rituximab, antigens CD20, cholestasis, Colombia.

► INTRODUCCIÓN

A nivel global, se desconoce la incidencia real de los desórdenes linfoproliferativos postrasplante (PTLT, por sus siglas en inglés), debido a la imposibilidad para calcular la tasa ajustada de la enfermedad por el número de años de riesgo que presentan los pacientes afectados; no obstante, el número de casos nuevos se ha calculado en 224, 54 y 31 habitantes/año, durante el primero, segundo, y sexto años postrasplante, respectivamente.¹ Esta condición parece ser relativamente común en los receptores de órganos sólidos, entre los cuales Burns y Crawford reportaron una frecuencia estimada de 10%.² En los adultos trasplantados representa la segunda neoplasia en frecuencia después del cáncer de piel, mientras que en los niños, constituye la primera enfermedad tumoral en frecuencia. De forma similar, el PTLT significa la principal causa de muerte por cáncer en la población expuesta a algún trasplante de órgano sólido (la letalidad después del diagnóstico supera 50%).^{3,4}

Varios estudios integrativos han caracterizado el comportamiento de la enfermedad en Estados Unidos y en Europa, encontrando que 85% de los PTLT tienen origen en las células B y que 80% de los casos están asociados con la infección por el virus de Epstein Barr (EBV).⁵ En contraposición, 15% de los PTLT provienen de las células con linaje T y NK, escenario donde sólo 30% tienen relación con la infección por este agente,

siendo más relevante el contagio por el virus linfotrópico de las células T del humano (HTLV).⁶ A diferencia de los pacientes llevados a trasplante de médula ósea, en 95% de los sujetos con un injerto de órgano sólido la infección proviene de los linfocitos tumorales del receptor de órgano.⁷ Por otro lado, están los casos de PTLT en pacientes negativos para la infección por EBV; este subgrupo comprende entre 8% y 28% de los casos y se caracteriza por la presentación tardía (la mediana para el diagnóstico se encuentra entre los 17 y 174 meses postrasplante). En estos pacientes, la oncogénesis está ligada a otros agentes virales como el citomegalovirus (CMV) y el virus de la hepatitis C (VHC).³ La evaluación retrospectiva del registro estadounidense *Scientific Registry of Transplant Data*, documentó los datos de 210 763 pacientes postrasplante de órgano sólido (TOS), de los cuales 1630 presentaron PTLT. La distribución de los casos mostró dos picos de incidencia tras la intervención, al año (3.2 por 1000 personas/año), y a los nueve años (3.1 por 1000 personas/año). La infección crónica por el VHC no se asoció en esta cohorte a un riesgo aumentado de PTLT, en especial tras ajustar los valores según el tipo e indicación del trasplante, por el grado de incompatibilidad del HLA, el tipo de donante y la medicación inmunosupresora.⁸

El EBV fue el primer virus relacionado con el desarrollo de PTLT, condición que presenta un amplio espectro nosológico, oscilando desde las lesiones indolentes con patrón policlonal que resuelven usualmente

con la reducción de la inmunosupresión, hasta los linfomas agresivos de evolución rápida que con frecuencia no responden al tratamiento citotóxico. La clasificación de Harris, adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), divide los PTLT en cuatro grupos: lesiones tempranas, polimórficas, monomórficas, y aquellas similares al linfoma Hodgkin de patrón clásico.⁹ Las decisiones terapéuticas se basan con frecuencia en el subtipo histológico, grado tumoral, estado funcional del paciente, sitio de origen y estado del órgano trasplantado, que al menos en parte, limita la tolerancia al tratamiento oncológico.¹⁰

La mayoría de los pacientes con PTLT presentan una carga viral positiva para EBV, un virus herpes gamma identificado inicialmente en el cultivo de células del linfoma Burkitt.¹¹ La fisiopatología derivada de la inmunosupresión terapéutica en los pacientes receptores de TOS explica el riesgo de aparición relacionada con la disminución de los linfocitos T citotóxicos y con la seronegatividad para el virus antes del trasplante.³ El EBV infecta las células B interactuando con el CD21 un componente primario del receptor para el complemento (fracción C3b inactiva), por el cual se endocita el genoma viral que es transportado e incluido al núcleo, donde favorece la reconfiguración de la información genética del hospedero, antes del inicio de la replicación.¹¹ Múltiples estudios han demostrado que cerca de 1% de las células B infectadas entran en autólisis promoviendo la multiplicación viral y favoreciendo la expresión de genes agrupados en un formato latente (en contraposición a los líticos) que mantienen la infección, incluyendo los antígenos nucleares del EBV (EBNA 1 a 6) y las proteínas latentes de membrana (LMP1, LMP2A y LMP2B). Estos genes se pueden caracterizar en cuatro programas de expresión (latencias tipo 0, I, II y III), entre los cuales se encuentran el de crecimiento celular y expansión clonal, que conlleva a la pérdida de los mecanismos de control de la proliferación.^{12,13} La biología del EBV se suma a múltiples factores de riesgo propios del huésped, eventos que explican la génesis del PTLT. La **Tabla 1** agrupa los factores de riesgo relacionados de forma significativa con el desarrollo de la enfermedad.

No existe consenso respecto del tratamiento óptimo para los pacientes con PTLT y pocos estudios prospectivos no aleatorizados con limitado tamaño de muestra han evaluado la eficacia y seguridad de diversos medicamentos. Se ha intentado aplicar cirugía, radioterapia, inmunoterapia (interferón), quimioterapia y agentes biológicos, con una morbilidad y mortalidad que oscilan entre 30% y 50%.¹⁴ Las aproximaciones más recientes postulan el uso de agentes antivirales y linfocitos T citotóxicos HLA compatibles y específicos estimulados

contra el EBV.¹² Recientemente, el rituximab (Mabthera®), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, utilizado para el tratamiento del linfoma folicular y de la neoplasia B difusa de células grandes, ha sido utilizado con éxito en pacientes con PTLT.^{15,16} Los resultados de algunos estudios retrospectivos parecen prometedores, pero resultan inconsistentes, debido a la divergencia en las tasas de respuesta que se encuentran entre 20% y 100%. Con el fin de resolver dicha heterogeneidad, Choquet y colaboradores desarrollaron un experimento clínico fase II, que incluyó 46 pacientes con PTLT de estirpe B (hasta ahora es el estudio publicado de mayor dimensión) diagnosticado después del TOS y tratado con rituximab como monoterapia. Se evidenció una tasa de respuesta completa de 44%, supervivencia global a un año de 67% y tasa de control de la enfermedad en este término de 68%. El único factor que predijo la respuesta después de 80 días del tratamiento, fue la normalización en los niveles iniciales de la lactato deshidrogenasa (OR = 6.9; $p = 0.07$).¹⁷

A continuación se presenta el caso de un paciente diagnosticado con PTLT hepático CD20 negativo post-trasplante, tratado con rituximab, medicamento con el cual alcanzó remisión completa. Los autores exploran algunas hipótesis respecto del sustento biológico para este hallazgo y realizan un recuento detallado de las opciones terapéuticas.

► PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 68 años, profesor universitario con diagnóstico pre-trasplante de cirrosis hepática por hemocromatosis desde 1997 controlada con flebotomías y manejo médico. Al diagnóstico también se documentó un rasgo talasémico sin estudios genéticos complementarios. Durante 2007 se demostró aumento progresivo del perímetro abdominal por ascitis, acompañada de encefalopatía y deterioro de la función hepática, con diagnóstico de cirrosis Child-Pugh C (puntaje de 10) y puntuación por la escala de MELD de 17. Como antecedentes presentaba diabetes mellitus insulino dependiente con insuficiencia renal crónica estadio tres, hipotiroidismo y polineuropatía multifactorial de predominio sensitivo en los miembros inferiores. En junio de 2008 se le realizó un trasplante de hígado ABO relacionado, sin complicaciones. Posteriormente, inició inmunosupresión triple convencional con ciclosporina, micofenolato y prednisolona; fue dado de alta sin complicaciones al quinto día posoperatorio. En consulta externa, se cambió el inhibidor de calcineurina de ciclosporina a tacrolimus (primer mes) y posteriormente de éste a sirolimus (segundo mes) por cuadro de hiperkalemia

Tabla 1.

Factores de riesgo significativos para desarrollar PTLT tras TOS.

Relacionados con la inmunosupresión	
	Tipo de fármaco inmunosupresor (inhibidores de calcineurina, OKT3, Globulina antitímocito)
	Grado de inmunosupresión (número y severidad de eventos de rechazo)
	Dosis acumulada inmunosupresora
Relacionados con el EBV	
	Receptor seronegativo para EBV
	Incompatibilidad entre estado serológico para EBV entre donante y receptor del órgano sólido
	Infección primaria o reactivación de EBV
Infección por otros virus	
	Infección por HTLV, CMV, VHC.
Tipo de órgano trasplantado (en su orden de incidencia)	
	Renal<Hepático<Cardíaco<Cardiopulmonar<Pulmonar<Intestino delgado<Multivisceral
Edad del receptor	
	Menores de 10 años
	Mayores de 60 años
Compatibilidad HLA	
	Incompatibilidad HLA-B, HLA-DR
Enfermedades subyacentes en el huésped	

TOS: Trasplante de órgano sólido; OKT3: Muromonab-CD3; EBV: Virus de Epstein Barr; HTLV: Virus linfotrópico de células T humanas; CMV: Citomegalovirus; VHC: Virus de la Hepatitis C; HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

secundaria a inhibidores de calcineurina. En junio de 2009 se evidenció ictericia progresiva en relación a la aparición de una lesión hepática en resonancia magnética nuclear con densidad de tejidos blandos que ocasionaba compresión de la vía biliar (**Figura 1**). La serología para EBV fue negativa para IgM y positiva para IgG; no se realizó cuantificación de la carga viral. En ese momento, se practicó colangiografía pancreática retrograda endoscópica (CPRE) con papilotomía y colocación de *stent*. Se realizó entonces una biopsia hepática, cuyo estudio mostró infiltración difusa por una población heterogénea de células de aspecto plasmocitoide entremezcladas con células grandes atípicas acompañadas de necrosis; las células neoplásicas mostraron reactividad exclusiva para CD45 y MUM1, sin evidencia de expresión de marcadores B tales como CD20, CD79A, y PAX5, ni del CD3. La

actividad proliferativa cuantificada con el Ki67 fue cercana al 50%. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un linfoma difuso de célula grande de linaje no definido compatible con un PTLT. Se documentó además en una subpoblación celular la expresión de la proteína tardía de membrana del EBV (LMP1) (**Figura 2**).

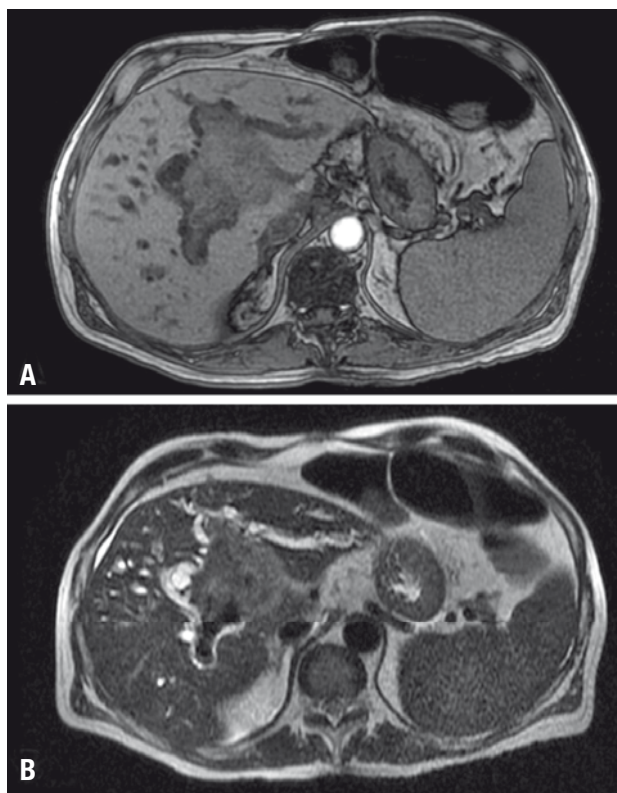
Se inició manejo mediante la disminución de la inmunosupresión con sirolimus en 40% y prednisona en 50% experimentado empeoramiento clínico y aumento del patrón colestásico y por lo que tras dos semanas se inició tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanal por cuatro semanas, presentando tempranamente bacteremia por *Escherichia coli* interpretada como posible colangitis pos-CPRE manejado con ertapenem. El seguimiento se realizó con resonancia magnética nuclear dos meses después de finalizada la terapia, encontrando una respuesta cercana a 40% de acuerdo a la reducción del volumen tumoral por criterios de Cheson (**Figura 3A**). Dicho hallazgo se consideró aceptable, debido al esquema utilizado, y a la mejoría del paciente, por lo que se decidió continuar con un segundo ciclo de rituximab en agosto de 2009 con buena tolerancia. La respuesta evidenciada por imágenes tras dos ciclos fue de 80% (**Figura 3B**). Concomitantemente se realizó seguimiento del recuento de células T CD4+ encontrando un nivel de 154 células/mL, motivo por el cual se administró profilaxis con trimetoprim/sulfa-metoxazol y fluconazol, por lo que se suspendió el monoclonal. Luego de completar tres meses sin rituximab, se encontró recuperación de los linfocitos T CD4+, retirando la profilaxis y para seguir con conducta expectante. La evaluación de seguimiento practicada en enero de 2010 encontró una remisión completa persistente (**Figura 3C**); veintinueve meses después del diagnóstico de PTLT, el paciente se encuentra asintomático, en seguimiento y libre de enfermedad con injerto viable y funcional.

► DISCUSIÓN

La presentación clínica de los pacientes con PTLT es variable e incluye fiebre, linfadenomegalias, pérdida de peso, perforación intestinal y sepsis. Con frecuencia, se evidencia compromiso extraganglionar en el hígado, pulmón, intestino, riñón, médula ósea y en la piel.¹² En una cohorte que incluyó 7040 pacientes receptores de TOS tratados en la Universidad de Michigan se encontraron 78 casos de PTLT tras 43 años de seguimiento; en general, los pacientes presentaban una edad promedio de 40 años, 27% tenía síntomas B asociados, y 78% presentó compromiso tumoral extraganglionar. El subtipo más frecuente de PTLT en estos casos fue el Linfoma B Difuso de Célula

Figura 1.

Imágenes de la resonancia magnética del hígado. Secuencias con información T1 (A) y T2 (B), que demuestran lesión neoplásica en aspecto central denle el lóbulo izquierdo, de 7 cm de diámetro mayor, condicionando obstrucción de vía biliar, con dilatación intra-hepática.



Grande (LBDCG) documentado en 55%. El registro de seguimiento encontró una mediana para la supervivencia global de 8.2 años.¹⁸

La presencia de colestasis como manifestación inicial del PTLD, es infrecuente; al igual que en nuestro caso, Baron y colaboradores describieron una serie de 14 pacientes que debutaron con una masa localizada en la *porta-hepatis*, que generó compresión extrínseca de la vía biliar y colestasis en pacientes con trasplante hepático. Dicho estudio documentó un tiempo promedio de cinco meses entre la realización del TOS y el diagnóstico de PTLD, tiempo que en nuestro paciente fue de un año. No todos los pacientes fueron seguidos a largo plazo, pero algunos alcanzaron una supervivencia superior a

los 24 meses. Los autores alertaron sobre la necesidad de considerar al PTLD localizado a nivel hepático como una alternativa diagnóstica en los casos de ictericia obstructiva documentada tres a seis meses después del TOS.¹⁹

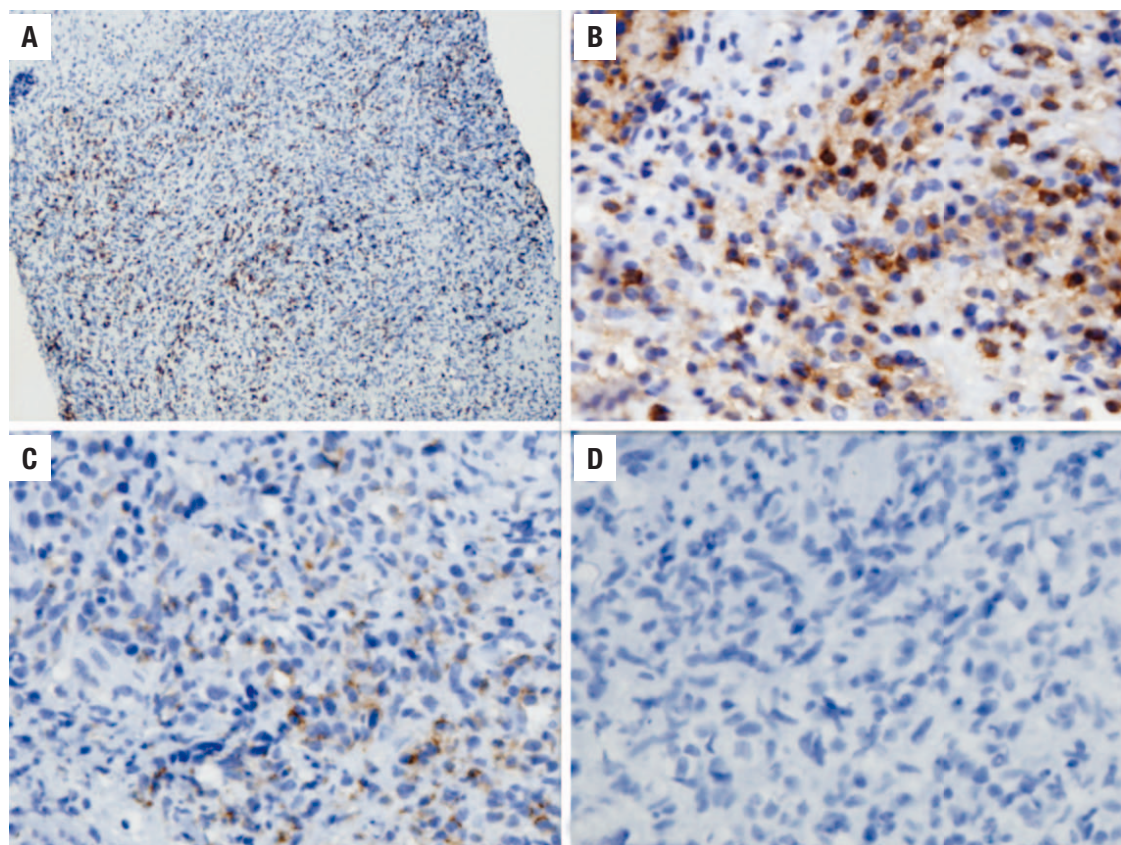
El análisis genómico de las inmunoglobulinas en las células del PTLD, ha demostrado que la gran mayoría de estas lesiones derivan del centro germinal y de las células localizadas en la región pos-germinal del ganglio linfático. Aproximadamente, 50% de las células tumorales presenta una pérdida funcional del receptor B.²⁰ La proliferación de las células B, observada en personas sanas que presentan la infección por EBV suele ser policlonal, mientras las alteraciones asociadas con el PTLD, pueden ser policlonales, oligoclonales o monoclonales.²¹ La progresión de una lesión policlonal con extenso compromiso visceral se asocia a la activación de la capacidad oncogénica de los factores virales que promueven la activación del factor nuclear κB (NF κB), sobreexpresión del gen MYC y represión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I.¹¹ Adicionalmente, las anomalías citogenéticas parecen raras en el PTLD, a pesar de que los linfocitos B en fase de proliferación, pueden adquirir una serie de cambios que incluyen la inestabilidad microsatelital, defectos en la capacidad de reparación del ADN, mutaciones en el proto-oncogen MYC, y en los genes BCL6 y P53. También se ha descrito hipermetilación y mutaciones somáticas aberrantes hasta en 30% de los PTLD monomórficos, particularmente, en aquellos que siguen una distribución tipo B.^{22,23}

El PTLD de estirpe B asociado a negatividad para el receptor CD20, puede explicarse por la reprogramación celular debido a un fenómeno de regulación hacia abajo de los marcadores B secundario al efecto inhibitorio de la proteína latente de membrana 2 (LMP-2). Además, se presume que debido a la ausencia de CD20, la inmunoterapia específica con rituximab puede ser inefectiva en estos casos.¹¹ Por otro lado, en los sujetos tratados con rituximab que luego presentan resistencia, se presume un efecto de selección clonal asociada a subexpresión del receptor CD20. Un estudio previo encontró 12% de LBDCG CD20 negativo, manifestación que se asoció con una menor supervivencia global versus la contraparte CD20 positivo (HR 0.20, IC95% 0.06-0.66; $p = 0.01$).¹⁸ Por el contrario, en nuestro caso a pesar de la negatividad para CD20 desde el inicio de la enfermedad, la terapia con rituximab fue efectiva y sostenida.

El mecanismo de acción principal del rituximab es la inducción de la muerte en células tumorales CD20 positivo, siguiendo la citotoxicidad directa mediada por el complemento, a través de la inducción de apoptosis, o sencillamente, por disminución del metabolismo celular.²⁴

Figura 2.

Estudio histopatológico de la lesión. **A.** Estudio de inmunohistoquímica con positividad para el marcador KI67, que demuestra una actividad proliferativa de 50% (10 aumentos). **B.** Estudio de inmunohistoquímica con positividad para el marcador CD45, confirmando el origen linfoide de la lesión (20 aumentos). **C.** Estudio de inmunohistoquímica con positividad focal para el marcador LMP1, que demuestra infección activa por EBV (40 aumentos). **D.** Estudio de inmunohistoquímica con negatividad para el marcador CD20 (40 aumentos).



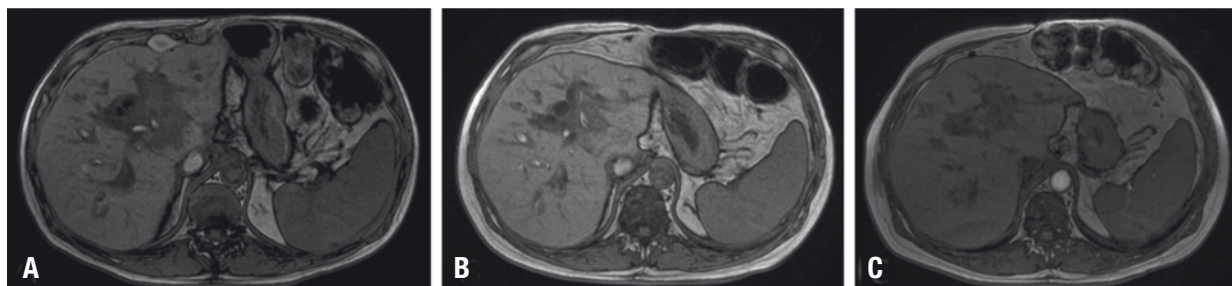
La inmunosupresión necesaria para mantener la viabilidad del injerto en todo paciente trasplantado está dirigida a bloquear la acción citotóxica propia del linfocito T CD8⁺, intervención que favorece la proliferación de las células B infectadas. Desde el punto de vista histopatológico parece claro que la morfología del PTLT incluye en la periferia un halo conformado por células T CD4⁺, encargadas de proteger los elementos tumorales, aumentando la proliferación e inhibiendo la apoptosis.²⁵ La regresión en el recuento de células T CD4⁺ en nuestro paciente podría estar en relación a una disminución de la presentación de antígenos, evento descrito en modelos animales y humanos de enfermedades autoinmunes.²⁶ Además, este fenómeno se ha asociado a la disminución

en la producción de citoquinas proinflamatorias por las células B como interleucinas 1, 10, 6, interferón- γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

La terapia con rituximab puede producir inmunodepresión por estos mecanismos, además del efecto descrito sobre células B, evento que podría limitar su uso por complicaciones infecciosas. No obstante, el monoclonal, también es capaz de ejercer cambios en la población T, por el estímulo negativo de las células presentadoras de antígenos CD20⁺.²⁷ Por otro lado, el tratamiento ideal del PTLT debería incluir la administración de agentes que permitan la reconstitución de la actividad de las células T CD8⁺ específicas contra el EBV. Este objetivo puede lograrse, entre otros, con la reinfusión de linfocitos

Figura 3.

Imágenes de resonancia magnética del hígado. Seguimiento por imágenes sobre la respuesta al tratamiento con información T1, transcurrido un mes tras un ciclo de rituximab (A), transcurridos tres meses tras dos ciclos de rituximab (B) y luego del primer año de seguimiento (C). Las imágenes muestran disminución significativa del tamaño de la lesión descrita, inicialmente determinada por disminución del diámetro mayor de 40% (A), posteriormente de 80% (B) y en remisión completa sin aplicación de nuevas dosis de rituximab (C). El efecto obstructivo sobre la vía biliar persiste, con discreta dilatación de vía intra-hepática.



T CD8+ EBV específicos y HLA compatibles, intervención que incrementa el riesgo de activar la enfermedad injerto contra huésped, resulta extremadamente costosa y difícil de establecer por la disponibilidad de donantes, sólo es aplicable a los casos EBV positivos y por el momento se recomiendan usar sólo en el contexto de experimentos clínicos.^{12,28}

Recientemente, el *British Committee for Standards in Haematology* (<http://www.beshguidelines.com/>) publicó unas guías dirigidas a difundir información sobre el control del PTLT. Dentro de las recomendaciones, se sugirió reducir la inmunosupresión (grado B, nivel 3 de evidencia), y el inicio de rituximab como agente único administrado a los sujetos que no tienen respuesta después de una reducción programada y paulatina de la inmunosupresión (grado B, nivel 3 de evidencia).²⁸

Al menos un estudio valoró la eficacia y seguridad del esquema R-CHOP, que se reserva para los sujetos con PTLT con compromiso orgánico crítico o con diagnóstico de linfoma clínicamente agresivo (grado C, nivel 4 de evidencia), que no logren entrar en remisión completa o que progresan a pesar de la reducción de las dosis de los inmunosupresores y de la administración del monoclonal como monoterapia, en parte debido a la toxicidad asociada.²⁸ En nuestro caso, se disminuyó la dosis del sirolimus sin mejoría evidente, motivo por el cual, se administró rituximab logrando remisión completa después de ocho semanas de tratamiento secuencial, sin requerimiento de quimioterapia concomitante.

Aunque en el presente caso, la respuesta a la inmunoterapia fue excelente a pesar la negatividad para el

CD20, la evidencia proveniente de estudios retrospectivos sugiere que su efectividad puede estar ligada a otros mecanismos de acción adicionales al de este receptor de membrana, ya que su negatividad no contraindica el uso en los PTLT de estirpe B. Estos casos deberían ser seguidos prospectivamente de manera cautelosa con el fin de evidenciar tempranamente la recaída, que puede ser refractaria al tratamiento único con inmunoterapia. Los autores consideran posible que el efecto del rituximab además comprenda la inmunomodulación de las células T dispuestas en la periferia tumoral.

Hay controversia respecto a la utilidad de la determinación de la carga viral del EBV en el contexto del PTLT. En primer lugar, se postuló que la carga viral podría tener una repercusión como ayuda diagnóstica en casos dudosos y relacionarse con la respuesta tumoral al tratamiento en los casos EBV+, a pesar de que no constituye una prueba específica y que el estándar de oro es el estudio histopatológico.²⁵ Se ha estimado que una medida de ADN del EBV libre mayor de 10.000 copias/mL en el contexto de pacientes pos-TOS se correlaciona con el diagnóstico de PTLT en 100% de los casos.¹⁵ Durante el tratamiento, la disminución del volumen tumoral puede asociarse inicialmente con un aumento del nivel circulante del ADN viral por liberación de los antígenos presentes en las células tumorales fraccionadas, y posteriormente puede disminuir como consecuencia de la eliminación de los elementos infectados.¹¹ A pesar del pobre nivel de evidencia la *American Society for Transplantation* (AST; <http://www.a-s-t.org/>) recomienda la cuantificación de la carga viral al momento del diagnóstico

del PLTD en todo paciente con TOS.²⁹ En segundo lugar, evaluar la carga viral podría ser útil para determinar tempranamente el riesgo de TOS en pacientes con factores adversos, en quienes podría ser útil el inicio de profilaxis (por ejemplo, en la población pediátrica menor de un año y en los receptores seronegativos para EBV al momento del trasplante). De acuerdo con la AST, se recomienda la determinación mensual de la carga viral durante el primer año postrasplante, y tras este periodo realizar un seguimiento regular en sujetos con carga viral elevada persistente pero estable, y en aquellos que aún reciben inmunosupresión intensiva. El monitoreo selectivo se recomienda en los casos seropositivos, en especial para niños y en aquellos en quienes se cambia el esquema inmunosupresor.²⁹

Otra estrategia terapéutica recientemente descrita, postula el uso de medicamentos antivirales (ganciclovir, aciclovir, valaciclovir) como manejo coadyuvante del PTLTD, en particular en los casos EBV+ con lesiones tempranas y neoplasias polimórficas.²⁸ La eficacia terapéutica de esta opción se encuentra cuestionada, como parte del manejo de las lesiones malignas. Fisiopatológicamente, la utilidad de los antivirales se explica debido a que las células transformadas no expresan la enzima viral timidina quinasa, necesario para la fosforilación de los análogos de la guanósina, lo que la transforma en una sustancia bioactiva capaz de inhibir su incorporación por la ADN polimerasa viral.²⁵ Otra opción a considerar, es el uso de la arginina butirato concomitantemente con los antivirales; este compuesto ha demostrado *in vitro* la inducción de la expresión de esta enzima, convirtiendo a las células infectadas susceptibles a la acción de medicamentos dirigidos contra el EBV.¹² Actualmente, hay tres experimentos clínicos registrados en *ClinicalTrials.gov* diseñados para evaluar el uso de este agente en los casos de neoplasias linfoides EBV+, asociándolo a la terapia antiviral.

► CONCLUSIONES

Se presentó el caso de un paciente postrasplante hepático que luego del primer año presentó manifestaciones clínicas secundarias a la presencia de una masa, en parénquima del órgano trasplantado con efecto obstructivo sobre la vía biliar, cuya histología demostró un PTLTD que resultó histológicamente negativo para CD20. El paciente recibió tratamiento con disminución de la inmunosupresión y rituximab, logrando remisión completa y sostenida hasta la fecha. La negatividad para el receptor CD20 no contraindicó, ni limitó el uso de este tipo de inmunoterapia en un paciente con PTLTD. Se presume que la utilidad

del rituximab estuvo asociada con la disminución del recuento de linfocitos T CD4+.

► AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la colaboración del Servicio de Anatomía Patológica, en especial a la Dra. Rocío López y el Dr. Rafael Andrade. Adicionalmente al Servicio de Imágenes Diagnósticas del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, en especial al Dr. Diego Aguirre, por su colaboración en la preparación del caso clínico.

REFERENCIAS

1. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428-36.
2. Burns DM, Crawford DH. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Rev* 2004;18:193-209.
3. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
4. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-6.
5. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-9.
6. Hoshida Y, Li T, Dong Z, et al. Lymphoproliferative disorders in renal transplant patients in Japan. *Int J Cancer* 2001;91:869-75.
7. Opelz ML, Swinnen LJ, Plaisance KT Jr, et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. *Transplantation* 2003;76:959-64.
8. Morton LM, Landgren O, Chatterjee N, et al. Hepatitis C virus infection and risk of posttransplantation lymphoproliferative disorder among solid organ transplant recipients. *Blood* 2007;110:4599-605.
9. Harris N, Swerdlow S, Frizzera G, Knowles D. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, editors. *World Health Organization Classification of tumours pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press. 2001;pp:264-9.
10. Carbone A, Ghoghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist* 2008;13:577-85.
11. Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:350-66.
12. Vegso G, Hajdu M, Sebestyen A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res* 2010 Dec 31.
13. Ambinder RF, Mann RB. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol* 1994;145:239-52.
14. Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:3622-32.
15. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus pre-emptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004;103:3979-81.
16. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl1):113-6.
17. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-7.
18. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:3354-62.

19. Baron PW, Heneghan MA, Suhocki PV, et al. Biliary stricture secondary to donor B-cell lymphoma after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:62-7.
20. Kuppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003;3:801-12.
21. Cleary ML, Nalesnik MA, Shearer WT, Sklar J. Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1988;72:349-52.
22. Cerri M, Capello D, Muti G, et al. Aberrant somatic hypermutation in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2004;127:362-4.
23. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23:61-7.
24. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars in hematology* 2010;47:115-23.
25. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009;114:4002-8.
26. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol* 2010;47:170-9.
27. Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol* 2002;118:728-40.
28. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:675-92.
29. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:262-74.

Hemorragia digestiva baja como presentación de una invaginación íleo-cólica por una neoplasia

Low digestive hemorrhage as presenting of intestinal intussusception caused by a tumor

Gema García-García, Olga González-Casas, Leticia Nevado López-Alegría, Juan Lucio Ramos-Salado

▷ RESUMEN

La invaginación intestinal es una causa rara de dolor abdominal en adultos, al contrario que en la población pediátrica. El tipo más frecuente es la invaginación íleo-cólica y la etiología en adultos es fundamentalmente neoplásica. La manifestación clínica más frecuente es el dolor abdominal. El diagnóstico pre-operatorio se realiza generalmente por TC abdominal, aunque la mayoría de los casos son diagnosticados tras la intervención quirúrgica. La descompresión radiológica de la invaginación no se recomienda de inicio, por el alto porcentaje de etiología neoplásica.

Presentamos el caso de una paciente que ingresa por rectorragias, dolor abdominal y una masa en vacío derecho, estableciéndose el diagnóstico de invaginación íleo-cólica por TC abdominal. Tras la intervención quirúrgica se estableció la causa de la invaginación, un adenocarcinoma de colon. La descompresión radiológica de la invaginación no se recomienda de inicio, por el alto porcentaje de etiología neoplásica.

Palabras clave: Invaginación intestinal, rectorragia, neoplasia, España.

▷ ABSTRACT

Intussusception is a rare cause of abdominal pain in adults, in contrast to the pediatric population. The most common type is the ileocolic intussusception in adults and the etiology is primarily malignant. The most common clinical manifestation is abdominal pain. Preoperative diagnosis is usually performed abdominal TC, although most cases are diagnosed after surgery. Radiological decompression of intussusception is not recommended to start due to the high percentage of neoplastic aetiology.

We present a patient who was admitted for rectal bleeding, abdominal pain and a palpable mass, establishing the diagnosis by abdominal TC. After surgery the cause of intussusception was established, a colon adenocarcinoma. Radiological decompression of intussusception is not recommended to start due to the high percentage of neoplastic etiology.

Keywords: Intestinal intussusception, rectal bleeding, tumour, Spain.

▷ INTRODUCCIÓN

La invaginación intestinal es una causa muy infrecuente de hemorragia digestiva baja en adultos. La manifestación clínica y la forma de presentación más frecuentes son el dolor abdominal y la obstrucción intestinal, respectivamente. El tratamiento es quirúrgico, debido a la alta tasa de malignidad asociada.^{1,2}

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

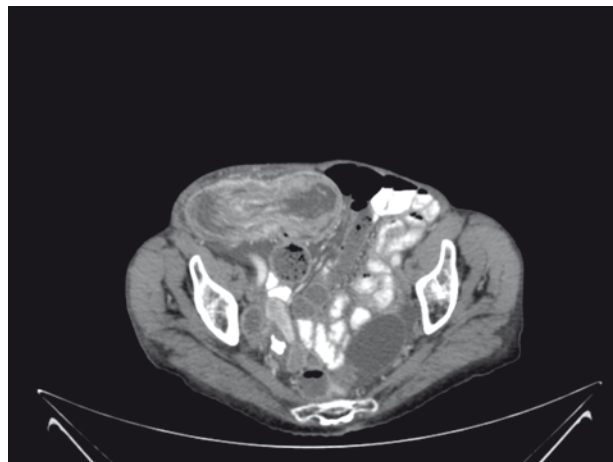
Mujer de 82 años con antecedentes de glucemia basal alterada, dislipemia, esclerodermia limitada y osteoporosis. Ingresó por presentar, desde hacía cuatro a cinco días, rectorragia y dolor abdominal con predominio en flanco derecho e hipogastrio, que mejoraba con las evacuaciones. Presentó anorexia durante estos días. En la exploración física destacó febrícula, extrasístoles en la auscultación cardiopulmonar y se palpó el abdomen distendido, timpanizado, doloroso de forma difusa y una masa en flanco derecho, dolorosa y móvil. Tacto rectal con sangre roja. Sus resultados de laboratorio fueron: Hemoglobina 14.3 g/dL, hematocrito 43.8%, VCM 85.1, plaquetas 201 000, leucocitos 9100 con 83.5% de neutrófilos, coagulación y bioquímica normales. Orina compatible con infección urinaria. Coprocultivos y toxina A de *Clostridium difficile* negativos. Electrocardiograma con extrasístoles supraventriculares, en la radiografía de tórax, cifosis y signos de osteoporosis, y la radiografía de abdomen muestra distensión de asas intestinales con edema de pared y algunos niveles hidroaéreos. Se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal (**Figura 1**), en el que se objetiva una masa en vacío derecho, multilaminada, con líquido en su interior y aire extraluminal, compatible con invaginación íleo-cólica, además de líquido perihepático y en gotieras. Ante estos hallazgos, la paciente fue llevada a cirugía, realizándosele hemicolectomía derecha y resección de 11 cm de intestino delgado. Tras el análisis anatomopatológico, macro y microscópico de la pieza, se concluyó que se trata de un adenocarcinoma intramucoso bien diferenciado, sobre adenoma vellosos de válvula íleo-cecal, sin afectación de ganglios regionales y sin compromiso vascular del intestino no tumoral.

▷ DISCUSIÓN

La invaginación intestinal se produce cuando un segmento de intestino se introduce en el segmento intestinal distal adyacente, pudiendo comprometer el flujo sanguíneo y ocasionar isquemia de la pared intestinal. Según el tramo de intestino afecto, existen varios tipos

Figura 1.

TC abdominal: masa en vacío derecho, multilaminada, con líquido en su interior y aire extraluminal (en pared intestinal y fuera de ella, dentro de la masa invaginada), todo ello compatible con invaginación íleo-cólica.



de invaginación intestinal. Cuando están confinadas sólo al intestino delgado o al grueso, se llaman entero-entéricas o colo-cólicas respectivamente. Otros tipos son la íleo-cecal, cuando la válvula es el punto de partida o la íleo-cólica, que es la más frecuente y la que presenta nuestra paciente, que está producida por un prolapso del íleon terminal en el colon ascendente.¹

Es una entidad rara en adultos, existiendo pocos casos publicados en la literatura. La etiología en los niños suele ser benigna, mientras que en adultos las neoplasias malignas son las más frecuentes en más de la mitad de los casos, entre ellas el adenocarcinoma de colon. En una minoría, la causa es benigna, tales como, adherencias, lipomas o pólipos.²⁻⁴

Se ha descrito una mayor incidencia de invaginación intestinal en pacientes con SIDA debido a la alta incidencia de enfermedades infecciosas y neoplásicas del intestino, como la hiperplasia linfoide, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin.⁵

Los síntomas son inespecíficos, siendo el dolor abdominal la presentación más frecuente en adultos. En más de la mitad de los pacientes con invaginación, presentan síntomas secundarios a una obstrucción intestinal, como náuseas, vómitos o estreñimiento. Raramente, se manifiestan con fiebre, hemorragia digestiva o por una masa abdominal palpable, como en nuestro caso.⁶

El TC abdominal es la prueba complementaria más rentable para el diagnóstico preoperatorio.⁷ Los hallazgos en la radiografía de abdomen son más inespecíficos o bien compatibles con una oclusión intestinal. Los estudios baritados pueden ser útiles para el diagnóstico.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, debido al alto porcentaje de malignidad asociada. Por lo tanto la descompresión radiológica no se recomienda inicialmente, a menos que se haya establecido el diagnóstico preoperatorio de una causa benigna. En muchos pacientes el diagnóstico se establece tras la intervención quirúrgica, indicada normalmente por un cuadro de oclusión intestinal.^{8,9}

REFERENCIAS

1. Marinis A, Yiallourou A, Samanides L. Intussusception of the bowel in adults: A review. *World J Gastroenterol* 2009;15:407-11.
2. Newsom BD, Kukora JS. Congenital and acquired internal hernias: unusual causes of small bowel obstruction. *Am J Surg* 1986;152:279.
3. Marsden N, Saklani AP, Davis M, et al. Laparoscopic right hemicolectomy for ileocolic intussusception secondary to caecal neoplasm. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:W7-8.
4. Dell'abate P, Del Rio P, Sommaruga L, et al. Laparoscopic treatment of sigmoid colon intussusception by large malignant tumor. Case report. *G Chir* 2009;30:374-6.
5. Hodin RA, Bordeianou L. Small bowel obstruction: Causes and management. In: *Up To Date*, Basow DS. Ed Waltham, MA. 2011.
6. Alarcón-Jarsún GA, Martínez-Ordaz JL, Fuente-Lira M. Invaginación intestinal en adultos. *Cir Ciruj* 2005;73:43-45.
7. Gayer G, Zissin R, Apter S. Pictorial review: adult intussusception a CT diagnosis. *Br J Radiol* 2002;75:185.
8. Nagorney DM, Sarr MG, McIlrath DC. Surgical management of intussusception in the adult. *Ann Surg* 1981;193:230-6.
9. Wang N, Cui XY, Liu Y, et al. Adult intussusception: a retrospective review of 41 cases. *World J Gastroenterol* 2009;15:3303-8.