

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10, NÚM. 5, SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2011

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

Recordando a Henrietta Lacks (HeLa)

## ARTÍCULO ORIGINAL

La evaluación del cáncer colorrectal por tomografía computarizada multidetector

Valor del cepillado de canal endocervical remanente durante LLETZ como predictor de enfermedad residual

Osteorradionecrosis: Experiencia en el Hospital General de México

Evaluación funcional y estética de obturadores palatinos en pacientes maxilectomizados

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano

Síndrome de compresión medular por cáncer

Medicina alternativa y complementaria en pacientes oncológicos pediátricos

Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial con diseminación extraneural. Reporte de un caso

## CASOS CLÍNICOS

Tumor pélvico asociado a incremento del CA125 por neoplasia benigna.

Presentación de un caso resuelto por vía laparoscópica

Sarcoma fibromixoide de región sacra. Reporte de caso

El incumplimiento de las obligaciones de diligencia y la responsabilidad civil.

Caso de arbitraje médico



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

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

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

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



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

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. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Septiembre - Octubre 2011, Vol. 10, Núm. 5

## 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 RÍO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

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

**DR. 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. 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. CUAUHEMOC 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 CUÉLLAR 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

- In Memoriam Henrietta Lacks (HeLa) 249  
*Adolfo Fuentes-Albuero, et al.*

### Original articles

- Evaluation of Colorectal Cancer by Multidetector Computed Tomography 252  
*Gaspar Alberto Motta-Ramírez, et al.*

- Use of Endocervical Brushing after Cervical Electrical Loop Excision as Predictor of Residual Disease 265  
*Jorge Ojeda-Ortiz, et al.*

- Osteoradionecrosis: Experience in the General Hospital of Mexico 269  
*Tzanda Gabriela Márquez Santana, et al.*

- Functional and Aesthetic Evaluation of Palatal Obturators in Maxillectomized Patients 278  
*Jorge Sebastián Salinas-González, et al.*

### Review article

- Cervical Cancer and Human Papillomavirus 288  
*Guadalupe Zaldívar-Lelo de Larrea, et al.*

- Malignant Spinal Cord Compression 295  
*María Yicel Bautista-Hernández, et al.*

## Contenido

### Editorial

- Recordando a Henrietta Lacks (HeLa) 249  
*Adolfo Fuentes-Albuero, et al.*

### Artículo original

- La evaluación del cáncer colorrectal por tomografía computarizada multidetector 252  
*Gaspar Alberto Motta-Ramírez, et al.*

- Valor del cepillado de canal endocervical remanente durante LLETZ como predictor de enfermedad residual 265  
*Jorge Ojeda-Ortiz, et al.*

- Osteorradionecrosis: Experiencia en el Hospital General de México 269  
*Tzanda Gabriela Márquez Santana, et al.*

- Evaluación funcional y estética de obturadores palatinos en pacientes maxillectomizados 278  
*Jorge Sebastián Salinas-González, et al.*

### Artículo de revisión

- Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano 288  
*Guadalupe Zaldívar-Lelo de Larrea, et al.*

- Síndrome de compresión medular por cáncer 295  
*María Yicel Bautista-Hernández, et al.*

## Contents

Complementary and Alternative Medicine in Pediatric Cancer Patients 303  
Sandra Flor Páez Aguirre

Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor with Extranural Dissemination. Case Report 306  
Sandra Flor Páez-Aguirre, *et al.*

### Clinical case

Pelvic Mass Associated with Raised CA-125 for benign mass. Case Presentation Approach by Laparoscopic Surgery 311  
Efraín A. Medina-Villaseñor, *et al.*

Fibromyxoid Sarcoma of the Sacral Region. Case Report 319  
Luis Cruz-Benítez, *et al.*

The Breach of the Diligence Obligations and the civil responsibility. Medical Arbitration Case 326  
Ma. del Carmen Dubón-Peniche, *et al.*

## Contenido

Medicina alternativa y complementaria en pacientes oncológicos pediátricos 303  
*Sandra Flor Páez Aguirre*

Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial con diseminación extraneural. Reporte de un caso 306  
*Sandra Flor Páez-Aguirre, et al.*

### Caso clínico

Tumor pélvico asociado a incremento del CA125 por neoplasia benigna. Presentación de un caso resuelto por vía laparoscópica 311  
*Efraín A. Medina-Villaseñor, et al.*

Sarcoma fibromixoide de región sacra. Reporte de caso 319  
*Luis Cruz-Benítez, et al.*

El incumplimiento de las obligaciones de diligencia y la responsabilidad civil. Caso de arbitraje médico 326  
*Ma. del Carmen Dubón-Peniche, et al.*

# Recordando a Henrietta Lacks (HeLa)

## *In Memoriam Henrietta Lacks (HeLa)*

Adolfo Fuentes-Albuero,<sup>1</sup> Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>2</sup>

*Remembering Henrietta Lacks (HeLa)*  
(1-VIII-1920 – 4-X-1951)

**A**un cuando ya no es un secreto a voces, muchos oncólogos desconocen quién fue Henrietta Lacks. Quizá sea más fácil referirse a ella no por su nombre real, sino por el de sus células, HeLa.

Las células HeLa, como cultivo celular, han sido utilizadas en los últimos 60 años en infinidad de proyectos, desde la creación de la vacuna contra la poliomielitis, hasta el análisis de las telómeros y la telomerasa como fuentes de inmortalidad en las células malignas, siendo uno de los cultivos celulares más conocidos en biología molecular.<sup>1,2</sup>

Pero, ¿quién fue Henrietta Lacks y qué tienen de especial las células HeLa?

Henrietta Lacks fue una mujer afroamericana, hija de cultivadores de tabaco que vivió entre 1920 y 1951 en los Estados Unidos de América.

A pesar de haber llevado una vida de pobreza, tendía a ser alegre y a mantener una relación de familia plena con su esposo y sus cinco hijos.

A principios de 1951 le fue diagnosticado un cáncer de cérvix que fue tratado en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore con braquiterapia de acuerdo a los principios de la época, con una remisión temporal a la que siguió una progresión acelerada que finalmente la llevó a la muerte por falla renal ese mismo año.

Como parte de los protocolos de entonces, el Dr. Richard TeLinde estaba recolectando muestras de cáncer de cérvix, que el Dr. George Gey se encargaba de procesar. De esta forma, sin solicitar autorización, ya que no



### **Henrietta Lacks.**

Tomado de: [http://en.wikipedia.org/wiki/Henrietta\\_Lacks](http://en.wikipedia.org/wiki/Henrietta_Lacks) y [http://www.google.com/search?hl=es&sugexp=kjrmc&cp=10&gs\\_id=t&xhr=t&q=henrietta+lacks&gs\\_sm=&gs\\_upl=&bav=on.2,or.r\\_gc.r\\_pw.,cf.osb&biw=1280&bih=599&wrapid=tjpp1319780473083014&um=1&ie=UTF-8&tbn=isch&source=og&sa=N&tab=wi](http://www.google.com/search?hl=es&sugexp=kjrmc&cp=10&gs_id=t&xhr=t&q=henrietta+lacks&gs_sm=&gs_upl=&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.,cf.osb&biw=1280&bih=599&wrapid=tjpp1319780473083014&um=1&ie=UTF-8&tbn=isch&source=og&sa=N&tab=wi)

existía regulación al respecto, se tomó la muestra y el Dr. Gey, quien llevaba años intentando perfeccionar las técnicas de cultivos celulares, dejó una muestra en cultivo,

<sup>1</sup>Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.  
<sup>2</sup>Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología de México.

*Correspondencia:* Av. San Fernando Núm. 22, Col Sección XVI, Delegación Tlalpan México, D.F. 14080 México. *Correo electrónico:* ochoa-carrillo@prodigy.net.mx

del cual han salido las generaciones y generaciones de células HeLa que hasta ahora se utilizan en los laboratorios de todo el mundo.

Las células extraídas fueron invadidas por el virus del papiloma humano (HPV) 18, transformándose en células tumorales.

Aquellas células se dejaban cultivar tan bien, y proliferaban tan fácilmente en cultivos celulares, que desde entonces comenzaron a ser empleadas a gran escala en la investigación. Es tal la magnitud del cultivo de células HeLa por parte de laboratorios que la masa total de células HeLa supera ampliamente la masa total que en su día tuvo el cuerpo de Henrietta Lacks.

Estas células fueron las primeras en crecer en un medio controlado, lo cual ayudó a diseñar protocolos específicos de cultivo que han llegado hasta nuestros días.

Con el tiempo se utilizaron para la creación de la vacuna Salk contra la poliomielitis, el estudio de los efectos producidos por la radiación y los vuelos espaciales en células humanas, el mapeo genético, los efectos de cosméticos y otros productos químicos, e innumerables ensayos en cáncer, SIDA y enfermedad de Parkinson.

Su capacidad de crecimiento y proliferación es tal que en los años sesenta se descubrió que buena parte de los cultivos celulares a nivel mundial estaba contaminada por células HeLa.

Esta capacidad de replicación ad infinitum parece estar dada por efectos de la telomerasa.<sup>3,4</sup>

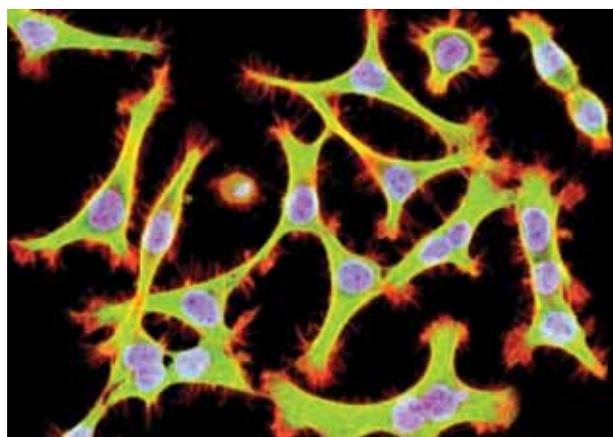
Los primeros 50 años desde su muerte su propia familia desconocía, no sólo el hecho de que existieran células de Henrietta Lacks cultivadas, sino las aportaciones a la ciencia (y los ingresos) generados por las mismas. Sólo en los últimos años se dio a conocer el nombre real de la “donadora” (hace cierto tiempo se intentó revelar un nombre falso tratando de proteger la identidad de la paciente) y se han realizado celebraciones para de alguna manera reconocer a Henrietta Lacks sus aportaciones involuntarias.<sup>5,6</sup>

Los litigios surgidos de las revelaciones de su producción a nivel industrial y comercialización por otras personas, de las que se cultivaron células que después se pusieron en venta, así como el mal uso y abuso de las mismas, llevaron a la modificación de las buenas prácticas clínicas a nivel mundial hasta tener la normatividad actualmente vigente para proteger a los pacientes.<sup>7,8</sup>

En 1996 la Escuela de Medicina Morehouse de Atlanta, Georgia y el alcalde de esa ciudad reconocieron tardíamente a la familia de Henrietta Lacks por sus contribuciones póstumas. Una resolución del congreso en su honor fue presentada por Robert Ehrlich poco después del reconocimiento inicial a Henrietta, su familia y sus contribuciones a la ciencia en la estación Turners.

#### Células HeLa en inmunofluorescencia

Tomada de: <http://susanreep.com/blog/tag/hela-cells/> y el libro de Rebecca Skloot



En 1998 el documental de la BBC *Modern Times: The Way of All Flesh* sobre Lacks y HeLa dirigido por Adam Curtis ganó el premio al mejor documental sobre ciencia y naturaleza en el Festival Internacional de Cine de San Francisco.

Otras personas también han sido recordadas en la Estación Turner por sus contribuciones, entre ellas Mary Kubicek, la asistente de laboratorio quien descubrió que las células HeLa sobrevivían afuera del cuerpo humano, así como el Dr. Gey y su esposa la enfermera Margaret Gey, quienes después de 20 años de intentos lograron que células crecieran fuera del cuerpo humano. Gey diría a los medios “quien estudie estas células vencerá al cáncer”.<sup>2</sup>

En su libro *The immortal life of Henrietta Lacks* publicado en 2010, Rebecca Skloot documenta tanto la historia de la línea celular HeLa, como la de la familia Lacks, cuyos miembros nunca estuvieron enterados de la existencia de la línea de tejido, y cuando su existencia fue revelada, se mostraron sorprendidos de cómo las células de Henrietta pudieron haber sido tomadas sin su consentimiento y de cómo estas podían continuar vivas 60 años después de su muerte.

A inicios de los años setenta se desencadena un escándalo entre investigadores celulares. Según relata Michael Gold en el libro *A conspiracy of cells*, Richard Nixon quiere ser recordado como el presidente que venció al cáncer, por lo que propone a los investigadores de la Unión Soviética la “lucha conjunta” contra éste mediante el intercambio de material genético de células cancerosas. El experto Walter Nelson-Rees descubre que el mate-

rial intercambiado corresponde siempre a células HeLa, aunque se pretende que proviene de tejidos de diferentes pacientes. Nelson-Rees indagó en diferentes laboratorios en el mundo y comprueba que en todo el mundo las células HeLa han contaminado otras líneas celulares. Las células HeLa se convierten en un éxito permanente y se extienden por todos lados, abarcan todo.<sup>2</sup>

Con ayuda de la línea de cultivo de células HeLa se produjo la vacuna contra la poliomielitis, las primeras células híbridas entre ser humano y ratón. Con ayuda de las células HeLa se han desarrollado terapias génicas y medicamentos para tratar enfermedades como la enfermedad de Parkinson y la leucemia. Se calcula que desde el desarrollo de la línea de células HeLa se han producido aproximadamente 50 toneladas de material celular.<sup>2</sup>

La historia de Henrietta Lacks muestra los cuestionamientos legales y éticos a los que se enfrenta la investigación en biomedicina.

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), busca sumarse a estos reconocimientos mundiales hechos a

Henrietta Lacks al celebrar con esta editorial los 60 años de su muerte física y los 60 años de existencia del cultivo celular HeLa, el primer clon conocido con evidente patrón de inmortalidad y que ha sido material invaluable para el desarrollo de conocimientos a través de los años.

## REFERENCIAS

1. [http://en.wikipedia.org/wiki/Henrietta\\_Lacks](http://en.wikipedia.org/wiki/Henrietta_Lacks) Consultado el 17 de septiembre de 2011.
2. <http://rebeccakloot.com/the-immortal-life/> Consultado el 17 de septiembre de 2011.
3. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and cancer. *Hum Mol Gen* 2001;10(7):677-85.
4. Bollman FM. The many faces of telomerase: emerging extratelomeric effects. *Bio Essays* 2008;30:728-32.
5. <http://hamptonroads.com/2010/05/after-60-years-anonymity-henrietta-lacks-has-headstone> Consultado el 17 de septiembre de 2011.
6. <http://www.henrietalacksfoundation.org/> Consultado el 17 de septiembre de 2011.
7. [http://en.wikipedia.org/wiki/International\\_Conference\\_on\\_Harmonisation\\_of\\_Technical\\_Requirements\\_for\\_Registration\\_of\\_Pharmaceuticals\\_for\\_Human\\_Use](http://en.wikipedia.org/wiki/International_Conference_on_Harmonisation_of_Technical_Requirements_for_Registration_of_Pharmaceuticals_for_Human_Use) Consultado el 17 de septiembre de 2011.
8. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf) Consultado el 17 de septiembre de 2011.

# La evaluación del cáncer colorrectal por tomografía computarizada multidetector

## *Evaluation of Colorectal Cancer by Multidetector Computed Tomography*

Gaspar Alberto Motta Ramírez,<sup>1</sup> Erika Alonso Blancas,<sup>2</sup> Gilberto Lozano Dubernard,<sup>3</sup> José Felipe Urbina de la Vega,<sup>3</sup> Jorge Valenzuela Tamariz.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** En el mundo, el cáncer colorrectal (CCR) representa el tercer cáncer más frecuente en ambos sexos y en los países en desarrollo alcanza el segundo lugar. La tomografía computarizada (TC) es útil para la planeación quirúrgica en caso de CCR debido a su capacidad de demostrar la afección regional por el tumor, adenopatías y metástasis a distancia.

**Métodos:** Entre julio de 2005 y julio de 2011 se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de pacientes con CCR, en quienes se practicó TC multidetector (TCMD) y estudio histopatológico confirmatorio. Se analizaron edad, sexo, localización anatómica, síntomas, estirpe histológica y estadio.

**Resultados:** Se identificaron 41 pacientes: 13 mujeres (31%) y 28 hombres (69%). Seis casos (15%) de CCR ocurrieron en pacientes menores de 50 años. En la mayoría de los CCR (59%), la estirpe histopatológica fue bien o moderadamente diferenciada. El CCR se identificó en el colon derecho en 27% de los casos y en el colon izquierdo, incluyendo recto y sigmoides, en 54%. Los estadios avanzados (III y IV) fueron reconocidos en

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** Colorectal cancer (CRC) is the third most frequently occurring cancer in both sexes worldwide and it ranks second in developed countries. CRC is a common malignancy that results in significant morbidity and mortality. Abdominal computed tomography (CT) is valuable in planning surgery for CRC because it can demonstrate regional extension of tumor as well as lymph node involvement and distant metastases.

**Method:** A retrospective, observational, transversal, and descriptive study of patients with histopathologically confirmed CRC having undergone multidetector CT (MDCT) and attending our institution was carried out from July 2005 to July 2011. Analyzed variables were: age, gender, anatomical location, symptoms, histological type, and clinical staging.

**Results:** We studied 41 patients with CRC, 13 females (31%) and 28 males (69%). Six (15%) patients were <50 years old. Most tumors were well to mildly differentiated adenocarcinomas (59%). We observed 27% proximal tumors and 54% distal tumors. Advanced tumors (stages III and IV) corresponded to 85% of the cases. ColoCT may improve the ability of CT to demonstrate the depth of tumor invasion into the wall and its extension into the pericolonic fat.

1Médico radiólogo especialista en Imagen Seccional de Cuerpo, adscrito al Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Ángeles del Pedregal.

2Médico radiólogo.

3Médicos cirujanos, adscritos al Depto. de Cirugía del Hospital Ángeles del Pedregal.

4Médico anatomopatólogo, Jefe del Depto. de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Gaspar Alberto Motta Ramírez. Mar de los Vapores #34, Cd. Brisa, Naucalpan Edo. de Mexico. 53280. Teléfonos: 5364 3041, 5364 3010. Celular Nextel: 04455 49841975. Correo electrónico: gamottar@yahoo.com.mx

35 pacientes, lo que corresponde al 85% de la población incluida en el estudio. La ColoTC mejora la capacidad para demostrar la extensión tumoral a la pared y a la grasa pericolónica.

**Conclusiones:** La responsabilidad del radiólogo incluye tres aspectos: Búsqueda/identificación y diagnóstico, estadificación, y seguimiento. Debido al aumento en la prevalencia del CCR en México y al papel de la TCMD, tanto el cirujano como el radiólogo deben estar familiarizados con la apariencia del CCR en las imágenes obtenidas.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, tomografía computarizada multidetector, estadificación, México.

**Conclusion:** *The responsibility of the radiologist in CRC involves 3 issues: screening and diagnosis, staging, and follow-up. Given the prevalence of CRC in Mexico and the role of CT, both surgeons and radiologists should be familiar with the CT appearance of colon cancer.*

**Keywords:** *Colorectal cancer, CT, staging, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

En 10 años, el cáncer colorrectal (CCR) pasó del octavo al segundo lugar entre los cánceres en general en México; ya detectado, en casi dos terceras partes de los hospitales no se revisa lo suficientemente al paciente para detectar signos de extensión y diseminación del primario por lo que es indispensable realizar un examen exhaustivo. Además, se agrega el hecho de que aproximadamente el 40% de los pacientes con CCR no se somete a los estudios recomendados después de que se les realiza el diagnóstico y/o la cirugía.<sup>1</sup>

El CCR se ha triplicado en México en menos de una década, según cifras del Registro Histopatológico Nacional, difundidas y analizadas por expertas en oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE. En 2000 se diagnosticaron en el país 2 127 nuevos casos con este tipo de tumor, cuya incidencia ha crecido de manera sostenida, habiéndose estimado que en 2008 la cifra rebasaría los 6 000 nuevos casos por año.<sup>2</sup>

Ésta es la segunda causa de muerte por cáncer en México, siendo el segundo más agresivo. Afecta por igual a hombres y mujeres, y aunque no existen síntomas específicos se puede detectar con un examen de tacto rectal. Si se descubre a tiempo hay 96% de posibilidades de sobrevivir.<sup>3</sup>

En relación con la distribución de los tumores colorrectales se ha considerado que el colon distal y el recto son las áreas más afectadas. Sin embargo, la frecuencia ha cambiado en los últimos años. El registro de casos de

CCR aumentó en más de 80% en tan sólo una década; el porcentaje de tumores del recto disminuyó y el de tumores proximales aumentó.<sup>4</sup>

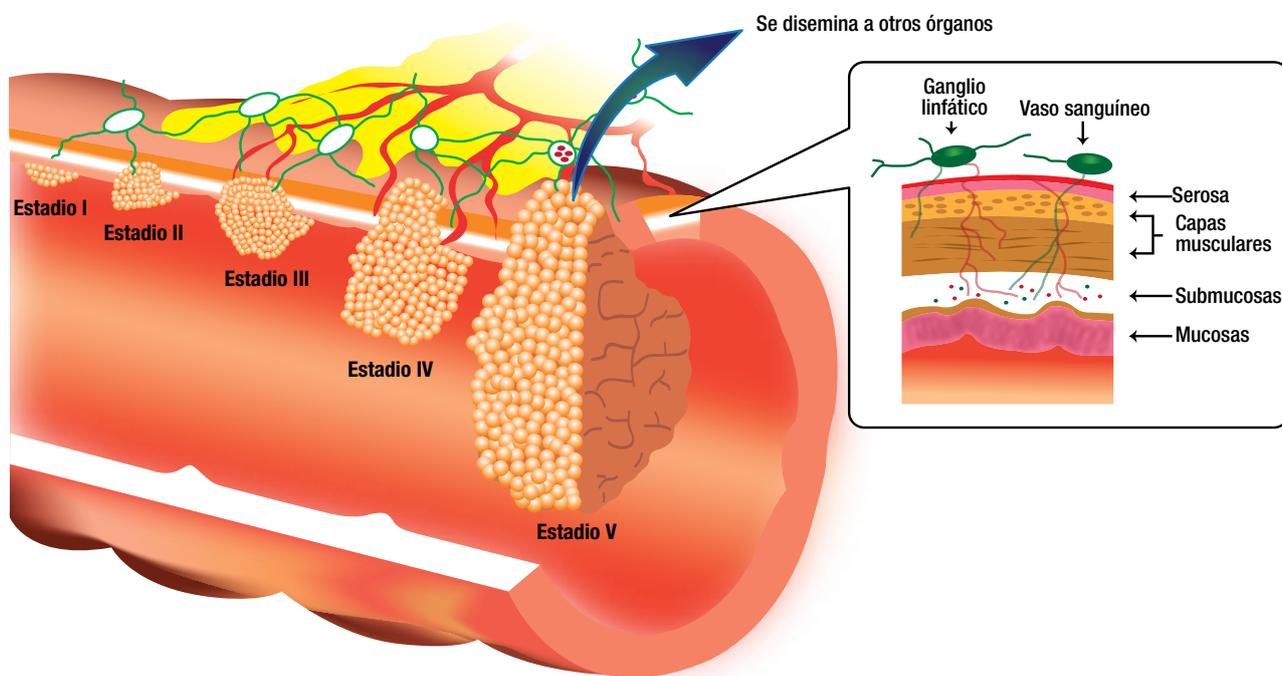
Desde el punto de vista clínico y dado que el crecimiento del CCR es relativamente lento, un porcentaje importante de pacientes no manifiesta síntomas en las primeras fases de desarrollo. La sintomatología difiere de acuerdo a su localización. Las manifestaciones están generalmente relacionadas con las características anatómicas y funcionales del colon e incluyen estreñimiento que alterna con periodos de diarrea, síndrome anémico, síndrome doloroso abdominal crónico, presencia de sangre en las evacuaciones, ataque severo al estado general (palidez, debilidad, pérdida de peso y anorexia). Ocasionalmente el CCR puede simular otras patologías intraabdominales como apendicitis o diverticulitis y a veces hay tumor palpable.

En una publicación reciente de la revista Cirugía y Cirujanos, se señala que en la mayoría de los pacientes se establece el diagnóstico de adenocarcinoma avanzado. Como predictores de malignidad, los síntomas muestran sensibilidad baja y especificidad moderadamente alta, atribuyéndose estos resultados a un sesgo de referencia y a la ausencia de programas de escrutinio y de juicio clínico para diagnosticar tempranamente al CCR.<sup>5</sup>

## PÓLIPOS: CONCEPTOS A RECORDAR

No todos los pólipos representan el mismo riesgo; los pólipos hiperplásicos pequeños del lado izquierdo no son neoplásicos y no requieren mayor seguimiento.

**Figura 1.**  
Cáncer colorrectal, tamaño del tumor.



Los adenomas son precancerosos y su seguimiento se determina por el tamaño, número y características histológicas. Si se descubren adenomas, se deben evaluar tres aspectos: Cuántos (3 o más), qué tan grandes ( $\geq 1$  cm) y características (tubulovelloso o vellosos, displásicos). Los afroamericanos deben someterse a tamizaje en busca de CCR a la edad de 45 años ya que en ellos la incidencia es mayor que en cualquier otro grupo racial o étnico y el CCR se presenta a una edad más joven.<sup>6,7</sup>

### ¿ES NECESARIA LA DETECCIÓN? SÍ

Hay lineamientos establecidos por varias sociedades norteamericanas que recomiendan que en las personas con riesgo promedio de CCR los estudios de detección se inicien a los 50 años de edad. Se considera que una persona tiene riesgo promedio si no experimenta síntomas, no tiene colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y no tiene antecedentes personales ni familiares de neoplasia colorrectal.<sup>5</sup> La US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer sugiere que las personas con riesgo promedio sean sometidas a uno de los siguientes estudios de detección:

1. Colonoscopia cada 10 años.
2. Sigmoidoscopia flexible cada cinco años.

3. Prueba de sangre oculta en heces cada año.
4. Enema de bario con contraste o colonografía por TCMD cada cinco años.
5. Prueba fecal de ADN, en un intervalo aún no precisado.

En quienes tienen antecedentes familiares de pólipos o CCR se recomienda iniciar la detección a la edad de 40 años o 10 años antes de la edad que tenía el familiar cuando fue diagnosticado.<sup>5</sup>

La estadificación proporciona información esencial para decidir la terapia adecuada y permite identificar pacientes con metástasis aisladas o confinadas en hígado o pulmón. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) han establecido el sistema de estadificación TNM (**Figura 1** y **Tabla 1**). Opcionalmente se utiliza la clasificación de Dukes modificada (**Figura 1** y **Tabla 1**). El pronóstico depende del estado de la enfermedad. El estadiaje es importante para determinar el mejor tratamiento en cada caso y se ha añadido la estadificación mediante los hallazgos por TC (**Tabla 2**).

**Tabla 1.**

Estatificación del cáncer colorrectal con la clasificación basada en los sistemas TNM y de Dukes.<sup>8</sup>

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema Dukes	
Estadio	Definición	Estadio	Definición
0	TisNOMO	.....	
I	T1NOMO T2NOMO	A	Limitado a la pared colónica
II	T3NOMO T4NOMO	B	Extensión a la serosa o a la grasa mesentérica
III	Cualquier T N1 M0 Cualquier T N2 M0	C	Metástasis a ganglios linfáticos
IV	Cualquier T, cualquier N M1	D	Metástasis a distancia

La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con estadio I, II, III o IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a los cinco años alcanza 95-100%, 70-85%, 50-70% y 5-15%, respectivamente.<sup>8</sup>

## ▷ OBJETIVOS

Reconocer el papel actualmente desempeñado por el radiólogo cuando se utiliza la radiología contrastada (colon por enema) o la tomografía computada multidetector (TCMD), en el diagnóstico (TCMD abdominopélvica o colonoscopia virtual cuando está disponible) y seguimiento, en la evaluación inicial o subsiguiente del CCR con énfasis en la identificación de los signos que permitan reconocer preoperatoriamente los casos con afección metastásica locorregional o a distancia.

## ▷ MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo que incluyó a todos los pacientes adultos con sospecha o confirmación de CCR con estudios completos de estadificación clínica e histopatológica.

Se revisaron los expedientes clínicos y los informes radiológicos con énfasis en los pacientes con diagnóstico corroborado mediante estudio histopatológico, captados en el periodo de julio de 2005 a julio de 2011 (seis años).

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, localización anatómica, síntomas asociados (hematoquecia, dolor abdominal inespecífico, cambios en los hábitos de

**Tabla 2.**

Estatificación del cáncer colorrectal mediante los hallazgos por tomografía computarizada.<sup>14</sup>

I	Pared intestinal (-)	Masa intraluminal (+)
II	Pared intestinal > 6 mm	Masa intraluminal (+)
IIIa	Pared intestinal (+)	Invasión pericolónica
IIIb	Pared intestinal (+)	Invasión a la pared pélvica - pared abdominal
IV	Cambios locales (-/+)	Metástasis a distancia

defecación [periodos de diarrea y estreñimiento intermitentes], obstrucción intestinal, pérdida de peso, dolor anorrectal), tipo histológico, y estadificación clínica.

La localización se estableció como proximal (de válvula ileocecal a ángulo esplénico) o distal (de colon descendente a recto). En relación a la estirpe histológica, los tumores se agruparon en bien a moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados o indiferenciados.

La estadificación clínica se determinó con base en la clasificación TNM (**Tabla 1** y **Figura 1**) y la extensión tumoral en los estudios de imagen que incluyeron radiografía de tórax, TC abdominopélvica con contraste oral e intravenoso y/o ColoTC (**Tabla 2**).

Participaron pacientes con CCR identificado, a los se les realizó colon por enema y/o TCMD utilizando en esta última el protocolo institucional que incluye contraste transrectal y reconstrucciones multiplanares multifásicas para reconocer los hallazgos del CCR con atención a la identificación de la afección metastásica locorregional y/o a distancia con correlación colonoscópica y de imagen.

El análisis estadístico se dividió en una fase descriptiva, presentando los resultados como proporciones, medidas de tendencia central (medias) y dispersión (desviación estándar). El protocolo fue debidamente aprobado por el Comité de Investigación de la institución sede del proyecto y no requirió apoyo financiero para su realización.

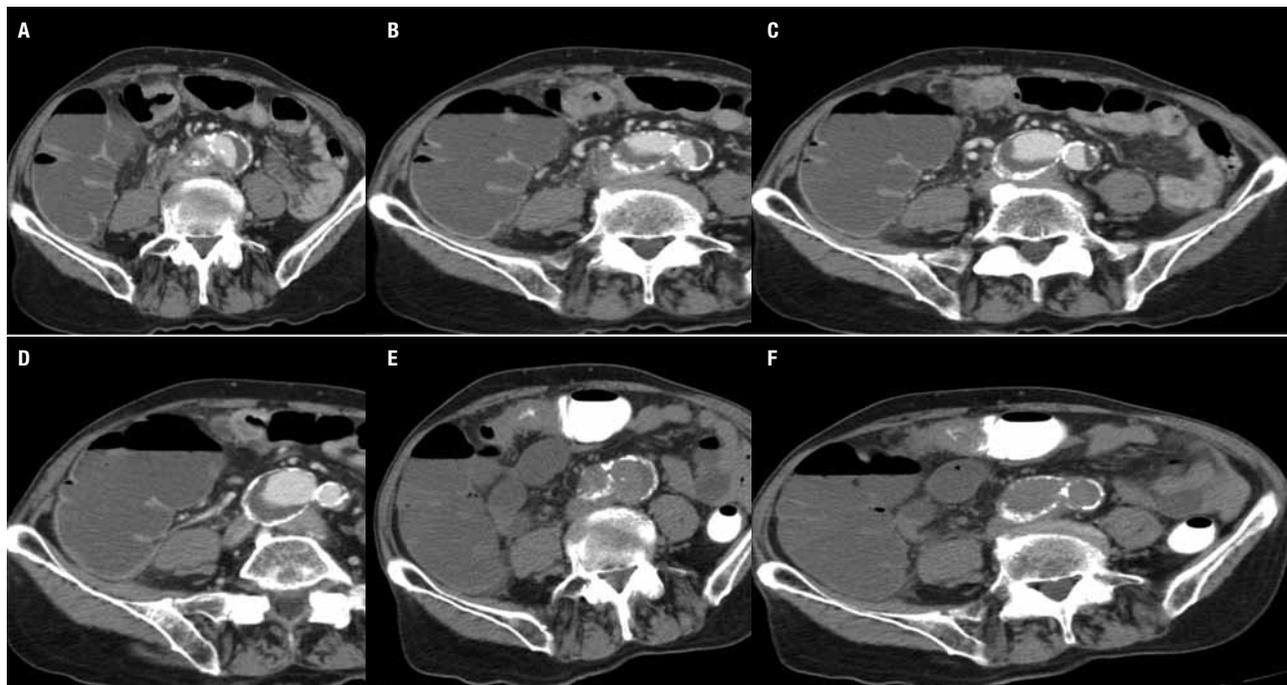
## ▷ RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 126 pacientes incluidos todos los adultos con sospecha de CCR, en 99 (79%) de los cuales se estableció el diagnóstico clínico y/o por TC de CCR.

De los 99 pacientes incluidos con diagnóstico de CCR por clínica o TC, éste se confirmó histopatológicamente en 41 casos (41%). En tres pacientes (3%) el

## FIGURA 2.

**A-F:** ♂, de 87 años con síndrome de obstrucción intestinal y distensión abdominal probablemente secundario a diverticulitis aguda. En la TC imágenes axiales en escala de grises se identifica lesión estenosante correspondiente a neoplasia colónica. **Estadificación III: Cualquier T, N1-2, M0; clasificación por TC de IIIa; Dukes C. Patología:** Adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado infiltrante transmural, atraviesa la serosa hasta el tejido adiposo pericolónico, metastático a 7 de 7 ganglios linfáticos pericolónicos con extensión focal a tejidos blandos periganglionares.



informe histopatológico indicó carcinoma in situ/displasia severa.

En el universo de 41 pacientes (100%) con confirmación histopatológica de CCR se identificaron pacientes de ambos géneros con lesiones tumorales intrabdominales colorrectales: 13 mujeres (31%) y 28 hombres (69%), con rango de edad entre 20 y 77 años (en promedio 68 años). En nuestra casuística se incluyen seis pacientes (15%) menores de 50 años con CCR: dos en la tercera década, uno en la cuarta década y tres en la quinta década (**Figura 2**).

Las variables estudiadas incluyeron los síntomas asociados tales como hematoquecia, dolor abdominal inespecífico, cambio en los hábitos de defecación (periodos de diarrea y estreñimiento intermitentes), obstrucción intestinal, pérdida de peso y dolor anorrectal. Sin embargo, durante la revisión de los expedientes clínicos tan sólo en seis casos se señaló el síntoma/signo pivote que motivó el abordaje de estudio para la estadificación clínica del CCR: dos pacientes (57 y 79 años) con

síndrome de obstrucción intestinal en quienes se consideró la posibilidad de lesión tumoral intraabdominal primaria, un paciente con masa abdominal, dos con melena/hematoquecia y uno con estreñimiento crónico (**Figura 3**).

Infelizmente también se encontró que aún con antecedentes familiares de pólipos o CCR la detección **no** se inició a la edad de 40 años o 10 años antes de la edad que tenía el familiar cuando fue afectado.<sup>5</sup> Ejemplo de ello es un paciente de 31 años con dicho antecedente e historia de sangrado transrectal de larga evolución, en quien se identificó lesión neoplásica rectal estenosante y ulcerada, cuya histopatología evidenció un adenocarcinoma colónico de bien a moderadamente diferenciado; el paciente tenía además metástasis pulmonares.

La estadificación clínica se determinó con base en la clasificación TNM (**Tabla 1**) y la extensión tumoral en estudios de imagen que incluyeron principalmente a la TC abdominopélvica (**Tabla 2**), realizada con contraste oral e IV en 29 casos (70%) y con técnica de ColoTC en

**Tabla 3.**

Estatificación del cáncer colorrectal con la clasificación basada en los sistemas TNM, de Dukes y mediante los hallazgos por tomografía computarizada.

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema Dukes		Clasificación mediante los hallazgos por TC		
Estadio		Estadio		Estadio		<i>n</i>
0		.....		.....		...
I		A		I		...
II		B		II		6
III		C		IIIa		19
				IIIb		5
IV		D		IV		11
					Total	41

10 (24%). En dos pacientes (6%) únicamente se realizó estudio de TC en fase simple, en el que fue posible definir una masa ocupativa colónica que correspondió al tipo de lesión circunferencial constrictiva o anular (**Figura 4**).

En base a la topografía y a la distribución en los segmentos colónicos, se identificaron lesiones tumorales en el colon derecho en seis pacientes (14%), en el colon izquierdo en igual número de casos (14%), en el colon transversal en cuatro pacientes (9%), en el recto en seis (14%), en el sigmoide en 12 (29%) y en el ciego en cinco (12%). En dos pacientes (4%) se demostraron lesiones sincrónicas: En uno de ellos lesiones en ciego y sigmoide y en otro lesiones en la pared rectal y en la pared colónica, sobre el ángulo esplénico, ambas de 0.8 cm.

Si se agrupan las lesiones de CCR, excluyendo las cuatro del colon transversal y las dos sincrónicas (8.19%), se identifican en el colon derecho 11.27% de las lesiones (colon derecho, ciego) y en el colon izquierdo 22.54% (colon izquierdo, sigmoides y recto). En otra forma de agrupar los resultados, la localización se estableció como proximal (de válvula ileocecal a ángulo esplénico) en 11.27% de los casos y distal (de colon descendente a recto) en 22.54% (**Figura 5**).

Según las clasificaciones de TNM y de Dukes, y la estadificación del CCR mediante lo evidenciado en la TC, los hallazgos fueron los siguientes: Ningún paciente en etapa A (0%); seis (15%) en etapa B, II; 19 (46%) en etapa C, IIIa; cinco (12%) en etapa C, IIIb y 11 (27%) en etapa D, IV (**Tabla 3**).

Al agrupar las lesiones del CCR se identifica como Dukes B, C - TC II/IIIa el 25.61% de los casos y Dukes C, D - TC IIIb/IV el 16.39%.

Con respecto a tres pacientes que no están incluidos en la serie con confirmación de CCR, según las

clasificaciones de TNM y de Dukes, y la estadificación mediante los hallazgos por TC, se encontró uno en etapa A, el segundo en etapa B, II y el tercero en etapa C, IIIa. Los resultados en la confirmación histopatológica del diagnóstico de CCR demostraron fragmento de pólipo tubulopapilar con displasia severa, adenoma papilar (pólipo vellosos) con displasia severa - Ca in situ sin evidencia de infiltración y ulceración/inflamación crónica con atipias, respectivamente.

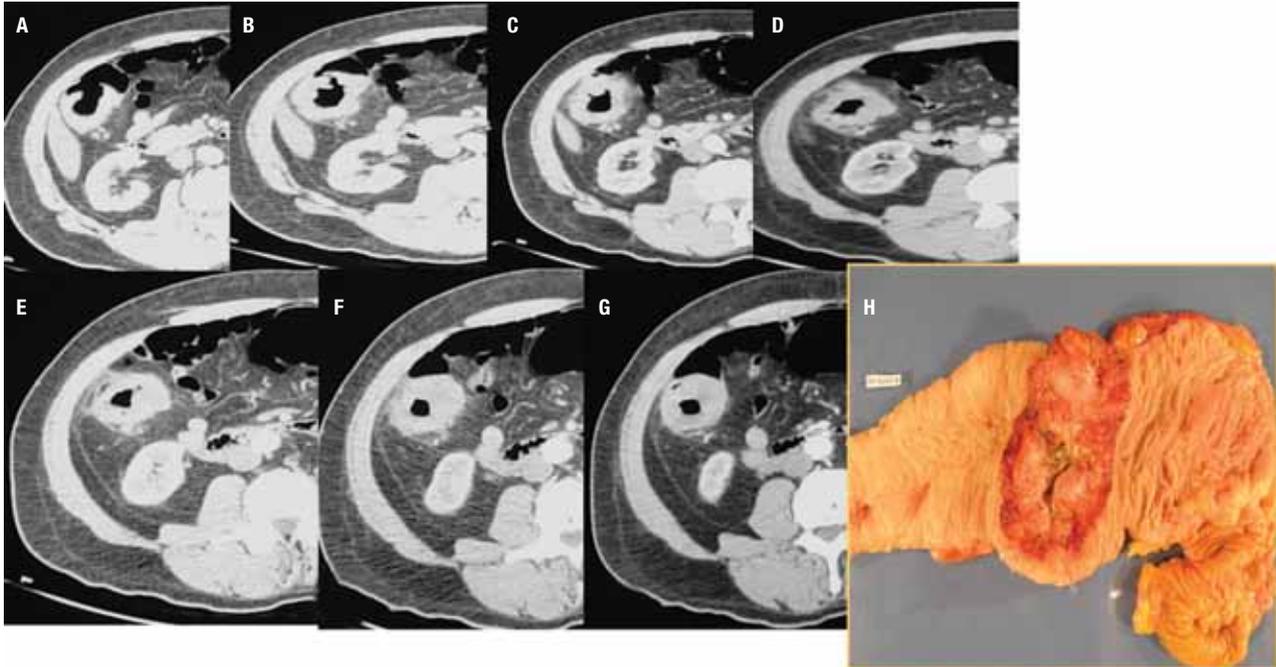
Así, el CCR se identificó 27% de las veces en el colon derecho y 54% en el colon izquierdo, incluyendo recto y sigmoide, sitios accesibles a la exploración física, a la sigmoidoscopia flexible y a estudios de imagen. Este hecho refleja el trabajo a realizar en términos de medicina preventiva (**Figura 6**).

Los estadios III y IV fueron reconocidos en 35 pacientes (el 85% de la población incluida en el estudio). El que se identifiquen lesiones de CCR en estadios avanzados muestra una vez más el gran compromiso que se ha de tener en la identificación temprana de esta afección primaria oncológica prevenible y curable (**Tabla 3**).

En el universo de 41 pacientes (100%) con confirmación histopatológica de CCR se identificó un caso en el que clínicamente y en base a los hallazgos de TC se sugirió la posibilidad de CCR derecho; la paciente fue sometida a colectomía derecha donde se obtuvo adenocarcinoma moderadamente diferenciado con extensa necrosis, con invasión perineural y vascular linfática, con 12/17 ganglios linfáticos con metástasis de adenocarcinoma, tres con ruptura capsular e invasión al tejido adiposo periganglionar. Desde el punto de vista histopatológico se mencionó que el adenocarcinoma se localizaba en la serosa y en la muscular propia del colon. Se obtuvieron muestras de la mucosa colónica adyacente

**FIGURA 3.**

**A-H:** ♂, de 69 años con masa abdominal y síndrome anémico referido a estudio de TC imágenes axiales en escala de grises que demuestran disminución de la luz colónica derecha, en el ángulo hepático, con crecimientos ganglionares locoregionales mayores del centímetro, altamente sugerente de proceso ocupativo estenosante. Obsérvese la pieza macroscópica del espécimen quirúrgico que muestra la característica ulceroinfiltrante del CCR. **Estadificación I: T1 NO M0, clasificación por TC de I, Dukes A.**  
**Patología:** Adenocarcinoma de colon ascendente masivo (6 cm de longitud) ulceroinfiltrante, estenosante, bien diferenciado, transmural, con extensión focal a tejidos blandos pericólicos (hasta 1 cm) y no hay invasión vascular.



a la neoplasia sin evidenciar origen en ciego, por lo que se sugirió que podría tratarse de primario en apéndice cecal u ovario. Todo ello motivó que se realizaran citoqueratinas 7 y wt1, a fin de descartar o corroborar origen ovárico obteniéndose positividad con ambas, siendo la neoplasia intensamente positiva para wt1, lo que confirmó el origen ovárico. Aún con el informe histopatológico de primario ovárico se incluyó a la paciente en la presente casuística.

También en el universo de pacientes con confirmación histopatológica de CCR se identificaron dos casos que presentaron asociación con otro primario maligno, renal en ambos casos.

En el universo de 41 pacientes con confirmación histopatológica de CCR se identificaron 18 (44%) casos de adenocarcinoma bien diferenciado, seis (15%) de adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado, 16 (39%) de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (incluida la paciente que ameritó estudio especial con citoqueratinas) y un caso (2%) de adenocarcinoma bien a poco diferenciado (**Figura 7**).

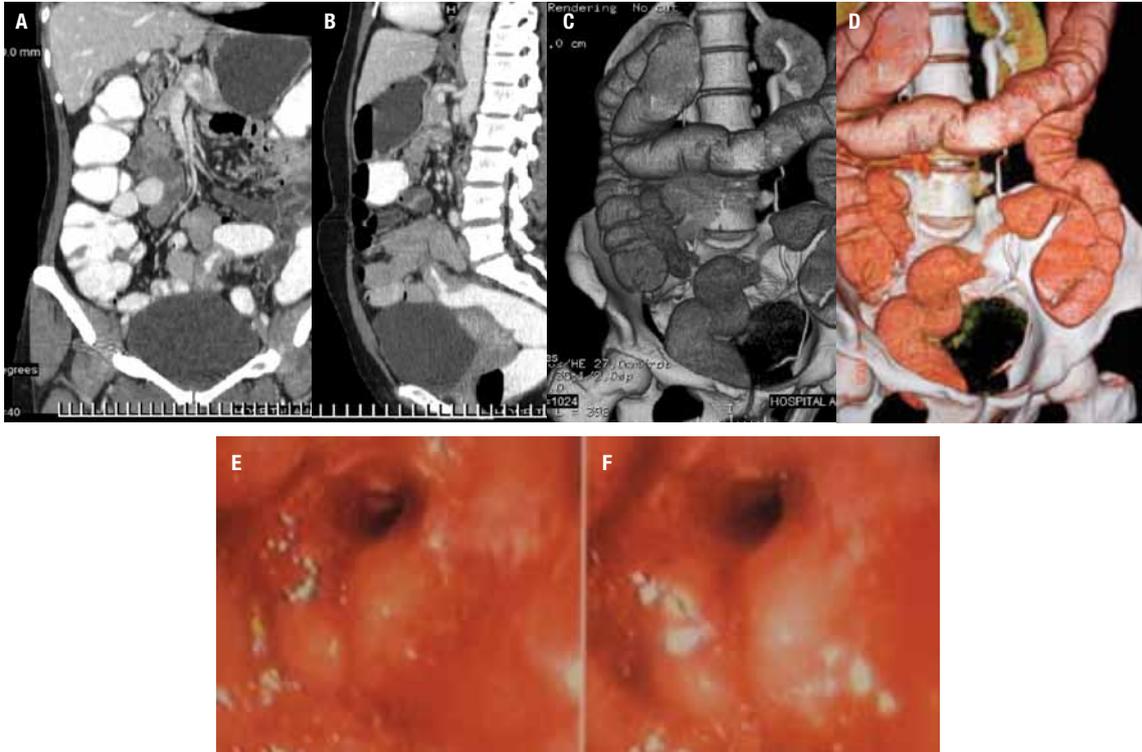
## ▷ DISCUSIÓN

En la nota editorial del Dr. Héctor Maldonado-Garza se señala que el CCR se menciona pocas veces en la literatura mexicana. En su revisión de lo publicado en revistas indexadas acerca de la experiencia en nuestro país, no se encuentran más de 20 artículos en las últimas cuatro décadas. En todos se habla de la poca frecuencia con que el CCR es visto en diferentes grupos sociales, particularmente del centro de la República. Como estableciera la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez, jefa del Servicio de Oncología Médica del 20 de Noviembre: “El aumento tiene que ver con dos hechos muy claros; en primer lugar, los mexicanos vivimos más años, lo que aumenta el riesgo de que tengamos algunas enfermedades. En segundo lugar, ahora tenemos más herramientas de diagnóstico, lo que quiere decir que ahora sí detectamos a la mayoría de los que presentan la enfermedad”.<sup>2</sup>

El CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en México y el tercero más frecuente dentro de la patología oncológica en la población general, afectando en igual proporción a hombres y mujeres. A pesar de

**FIGURA 4.**

**A-F:** ♀, de 49 años con rectorragia referida a estudio de TC que demuestra lesión primaria colorectal estenosante, de longitud de 4.2 cms y grosor de 0.9 cms altamente sugerente de proceso tumoral infiltrativo tal y como se demuestra en las imágenes de RMP sagital, coronal, 3D en escala de grises y color con las imágenes de la colonoscopia, delimitándose a 20 cms del margen anal. **Estadificación II: Cualquier T2 NO M0; clasificación por TC de II; Dukes A. Patología:** Adenocarcinoma bien diferenciado y ulcerado.



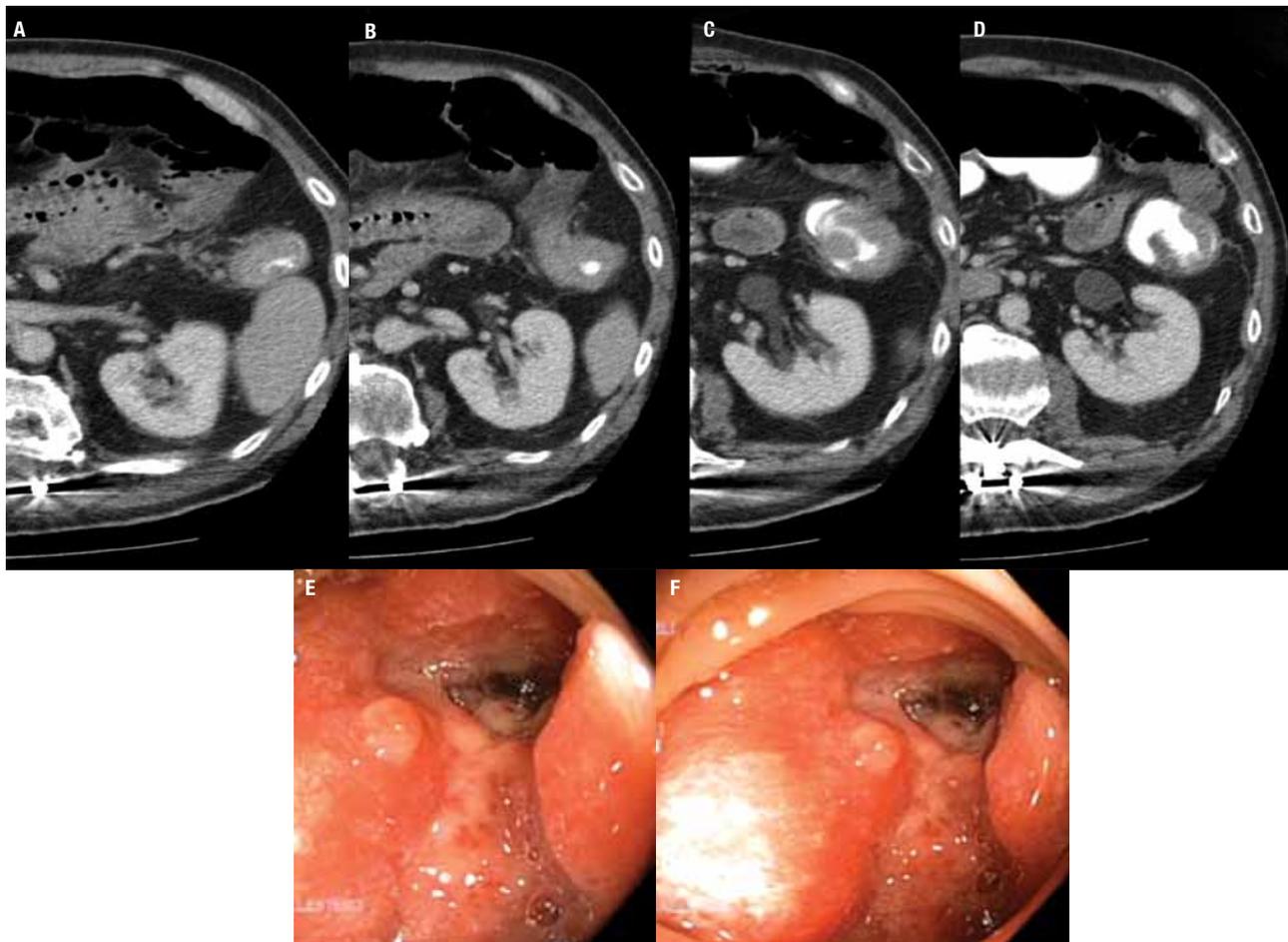
ser una neoplasia ubicada en pacientes de edad avanzada con una media al momento del diagnóstico de 50.8 años, cada día se detecta más en gente joven (en nuestra casuística el 15% de los casos correspondió a pacientes menores de 50 años), de ahí la importancia de realizar un diagnóstico oportuno. Esto representa un gran reto en el conocimiento de la patología y actualización en el manejo adecuado, con la finalidad de aumentar la supervivencia y mejorar, en lo posible, la calidad de vida.<sup>9</sup> El tratamiento y pronóstico dependen, en gran medida, del diagnóstico integral y la estadificación precisa. El 85% de los pacientes que tiene una neoplasia limitada a la pared intestinal vive al cabo de cinco años, mientras que en presencia de metástasis ganglionares, la cifra se reduce a menos de 50%. Los carcinomas poco diferenciados, indiferenciados y mucinosos son biológicamente más agresivos que los bien y moderadamente diferenciados. Los carcinomas asociados con inestabilidad intragénica o microsatelital, sean o no hereditarios, son menos agresivos; igual ocurre con los carcinomas medulares.<sup>10</sup>

En una publicación del 2000 sobre CCR y su detección para curarlo mediante colonoscopia o enema baritado, el Dr. Guillermo Santín señalaba el reto que debíamos enfrentar los radiólogos y nuestros servicios, ante la detección oportuna del CCR en servicios asistenciales y particulares. Los hechos eran que los radiólogos no habíamos sabido “vender” el procedimiento (refiriéndose al enema baritado), que los estudios del colon son realizados por técnicos o médicos no radiólogos con la consecuencia de que no resultan óptimos, objetivos y a veces ni siquiera adecuados y por último, que probablemente los mismos radiólogos o algunos no saben realizar este estudio objetivo y óptimo.<sup>11</sup>

En nuestra casuística, los estudios de imagen incluyeron principalmente a la TC abdominopélvica que fue realizada en el 70% de los casos con contraste oral e IV y únicamente en 24% con técnica de ColoTC. Esta última permite al médico radiólogo evaluar aún con mayor precisión y definición los diferentes patrones de lesiones y por lo tanto de imagen provocados por el CCR. El

**FIGURA 5.**

**A-F:** ♂, de 67 años con pérdida de peso no cuantificada identificándose neoplasia colónica primaria. Se muestran imágenes axiales en escala de grises y su correlación con las imágenes de la colonoscopia que delimitan masa circunferencial, anular, estenosante y obstructiva. **Estadificación II: T3/T4 NO M0 clasificación por TC de IIIa, Dukes**  
**B. Patología:** Adenocarcinoma moderadamente diferenciado con aéreas sugerentes de infiltración.



papel del radiólogo es vital tanto al establecer el diagnóstico como al participar en la correcta estadificación y el seguimiento oncológico, para lo cual deberá estar familiarizado con los diferentes patrones de imagen que sugieren lesión primaria colorrectal:

1. Masa intraluminal expansiva obstructiva.
2. Masa circunferencial, anular, estenosante obstructiva.
3. Masa intraluminal polipoidea: Se observa con mayor frecuencia en el recto o en el ciego; tiene mejor pronóstico: 55% tienen invasión serosa y 25% tienen metástasis ganglionares.
4. Masa intraluminal estenosante excéntrica.
5. Lesión circunferencial constrictiva o anular: Aproximadamente 50% de los cánceres avanzados

en pacientes sintomáticos corresponde a cánceres anulares. Cuando se demuestra una lesión de estas características existe un 98% de posibilidades de invasión serosa, un 50% de posibilidades de metástasis y un 15% de posibilidades de metástasis hepáticas.

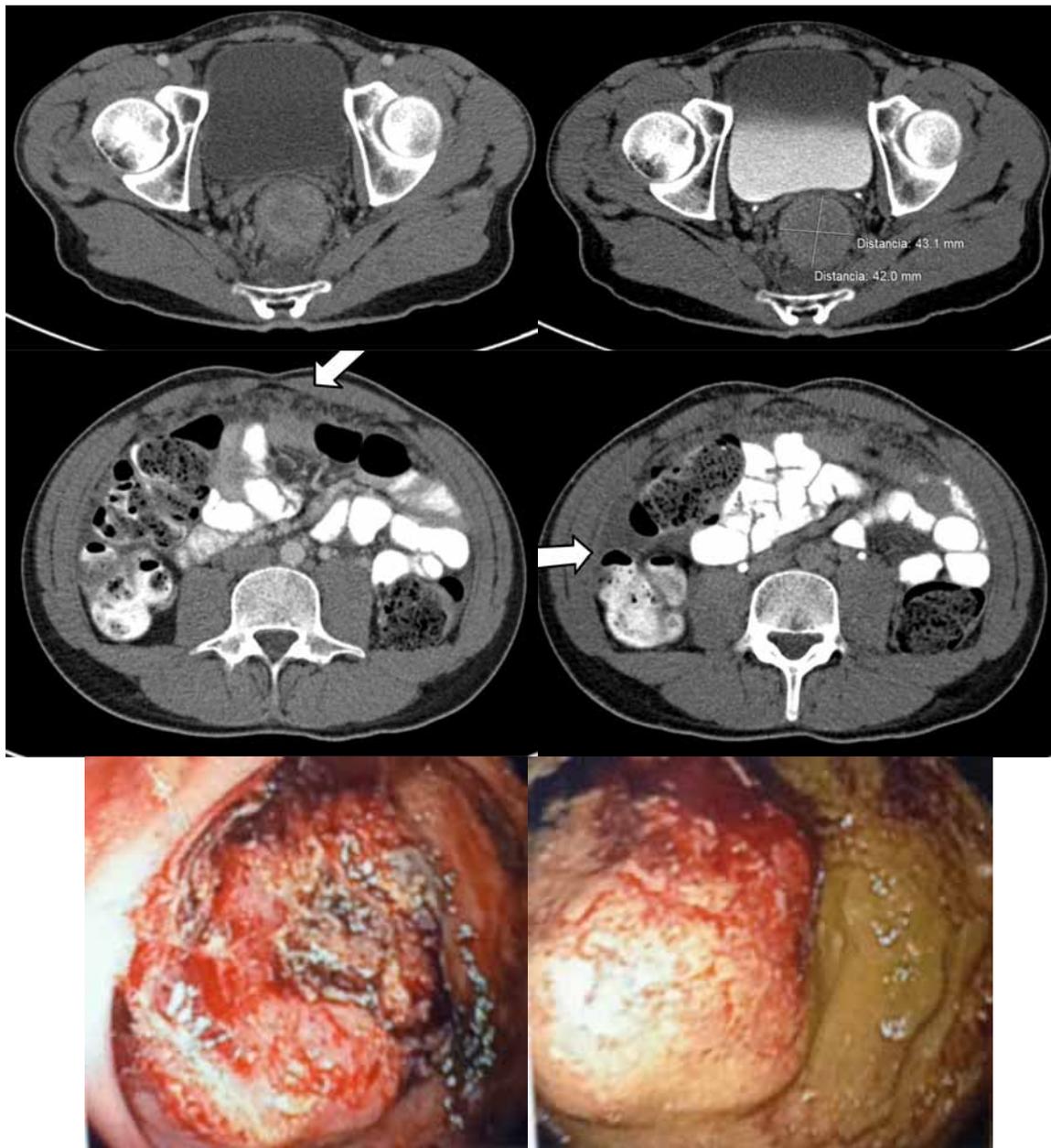
6. Masa infiltrativa.

Si bien se conoce que 68% de los casos de CCR son reseables al momento del diagnóstico, con una morbilidad operatoria y supervivencia similares, es de consideración que la mayoría de los casos se haya detectado en estadios avanzados C y D.

En el momento del diagnóstico hay metástasis en 15% a 20% de los casos. La localización más

**FIGURA 6.**

**A-F:** ♂, de 28 años con sangrado transrectal. Se muestran imágenes axiales en escala de grises, fase venosa y excretora identificándose neoplasia rectal primaria de 4.3 por 4.2 cms, obstructiva y la heterogenicidad de la grasa mesentérica con nódulos y ascitis  $\rightarrow$ . Su correlación con las imágenes de la rectosigmoidoscopia que delimitan a 10 cms del margen anal la masa fungoide y friable. **Estadificación IV:** Cualquier T, cualquier N M1, D con carcinomatosis peritoneal. **Patología:** Adenocarcinoma bien diferenciado infiltrante del recto.

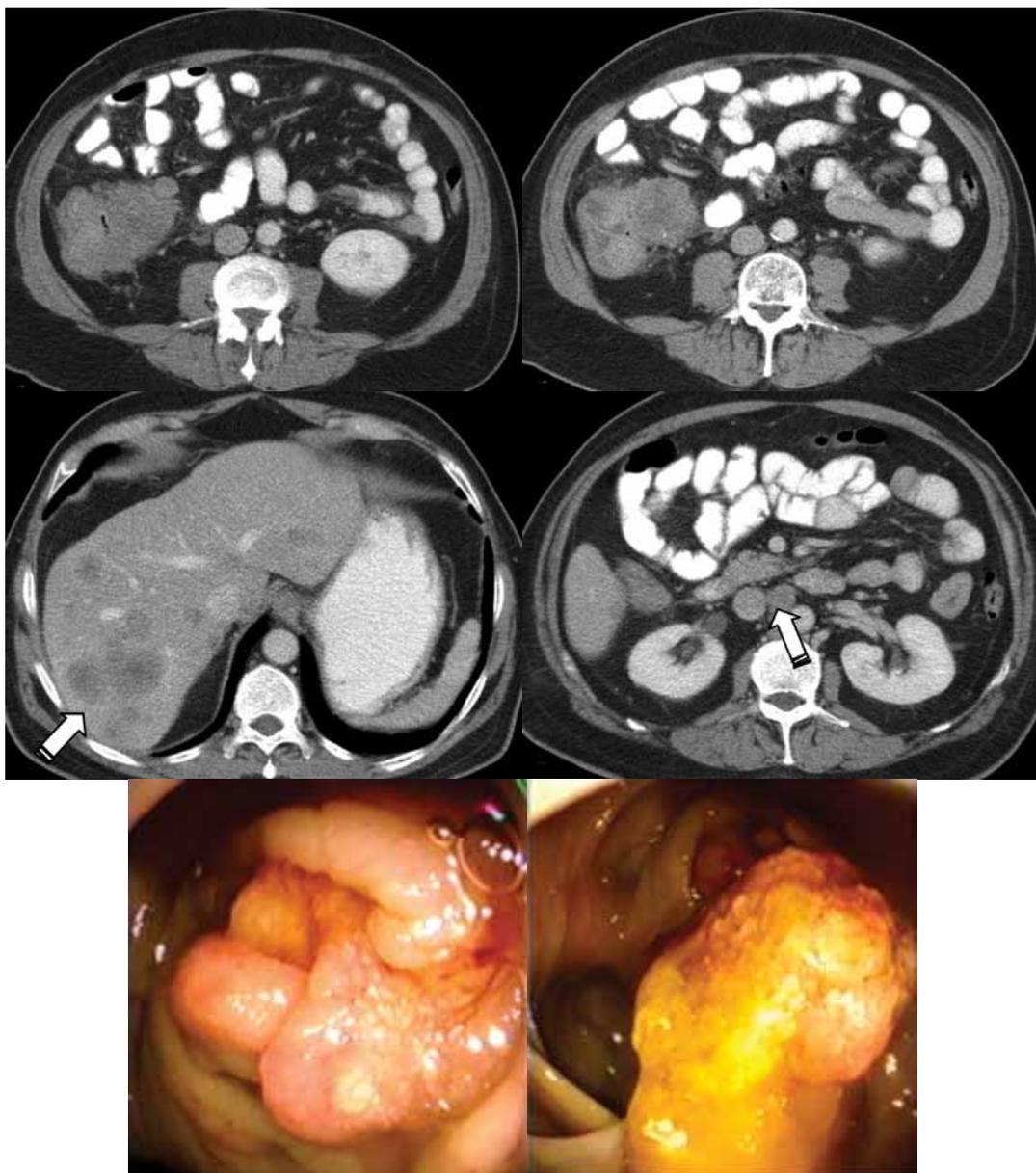


frecuente es el hígado, pudiendo producir síndrome icterico acompañado de hepatomegalia y ascitis. La tomografía por emisión de positrones junto con la TC ha permitido distinguir la actividad asociada al intestino de la que se encuentra claramente fuera del mismo.<sup>8</sup>

La única manera de identificar el CCR en etapas tempranas es mediante escrutinio temprano en población sana con factores de riesgo tales como edad mayor de 50 años, antecedente familiar de CCR, predisposición genética para CCR y sexo masculino asociado a tabaquismo o consumo de alcohol.<sup>12,13</sup>

**FIGURA 7.**

**A-F:** ♂, de 68 años con masa abdominal palpable. Se muestran imágenes axiales en escala de grises, fase venosa identificándose tumoración cecal de 4.8 cms, obstructiva, con heterogenicidad de la grasa pericolónica, con lesiones ganglionares perilesionales además de múltiples lesiones focales hepáticas. Su correlación con las imágenes de la colonoscopia que delimitan masa fungante, anular y estenosante. **Estadificación IV:** Cualquier T, cualquier N M1, D con metástasis a ganglios locoregionales, a distancia y metástasis hepáticas. **Patología:** Adenocarcinoma cecal masivo bien diferenciado estenosante transmural con extensión macroscópica extensa a tejidos blandos pericecales e invasión vascular, con 15/20 ganglios positivos.



El escrutinio de pacientes con alto riesgo incluye antecedente familiar de CCR, poliposis adenomatosa familiar, CCR hereditario, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil, casos en los cuales se requieren estudios endoscópicos frecuentes.<sup>12,13</sup>

El diagnóstico definitivo de CCR se establece por biopsia o con el espécimen quirúrgico, aunque el aspecto de la lesión en la TCMD puede ser patognomónico.

La mayoría de las veces el CCR es descubierto de forma incidental en pacientes asintomáticos en estudios de búsqueda, durante estudios endoscópicos o bien

en estudios hechos por diferentes razones. También se identifica al CCR debido a la sintomatología (melena, hematoquecia), la presencia de sangre oculta en heces o la práctica de estudios donde se demuestra síndrome anémico o elevación del antígeno carcinoembrionario.<sup>14</sup>

Una vez que se condiciona su identificación o tan solo la sospecha, la confirmación y su estadificación se realizan simultáneamente y es ahí donde la TCMD tiene su papel. El uso extenso y actual de la TCMD para la evaluación de un sinnúmero de síntomas gastrointestinales condiciona que el radiólogo sea el primero en detectar el CCR al identificar los hallazgos característicos del mismo. El radiólogo debe describir el tamaño del tumor, su localización, de ser posible su extensión y la afección ganglionar local y a distancia, el compromiso de vísceras adyacentes y las complicaciones asociadas.<sup>14</sup>

El pronóstico de los pacientes con CCR ha mejorado desde la introducción de la técnica quirúrgica con la escisión mesorrectal total. Esta técnica implica la resección completa del compartimiento que incluye al recto y la grasa perirrectal a lo largo de la fascia mesorrectal. Uno de los más importantes factores de riesgo es la relación existente entre el tumor y la fascia mesorrectal, lo que permite definir la resección quirúrgica marginal circunferencial en la escisión mesorrectal total.<sup>15</sup>

La relación del CCR con la fascia mesorrectal se ha expresado en tres categorías:

- 1 = Fascia mesorrectal libre de tumor, definida como una distancia > 1 mm entre el tumor y la fascia.
- 2 = Probable extensión tumoral a la fascia mesorrectal, definida como una distancia < 1 mm.
- 3 = Invasión tumoral a la fascia mesorrectal definida como la pérdida de la diferenciación entre ambos.<sup>15</sup>

En un estudio reciente que incluyó a 130 pacientes del Hospital de Veteranos en los Estados Unidos de América se señaló el uso clínico y el costo-beneficio de la identificación temprana del CCR con TCMD, antes de que ésta fuese hecha por el cirujano, al establecer la extensión local del CCR en 9% de los casos y demostrar metástasis en 15%, anomalías vasculares en 10%, lesiones primarias malignas en otras topografías 4% y otras patologías en 13%. Los investigadores concluyeron que la realización preoperatoria de la TCMD apoyó la planeación en 43 pacientes (33%), modificó el manejo incluyendo la cancelación de la cirugía en seis casos (5%) y condujo a un manejo totalmente diferente del pensado originalmente en 16%. La sensibilidad y la especificidad

para la identificación de las metástasis fueron de 75% y 99% respectivamente; para las metástasis hepáticas alcanzaron 90% y 99%. Además, el uso temprano de la TCMD representó un ahorro de hasta 24 000 dólares en cinco años.<sup>16</sup>

Algunas publicaciones previas señalan que el uso de la TC condiciona una evaluación subóptima del rubro **T** en la estadificación TNM y moderada en lo que se refiere a **N**. Con los avances actuales en la tecnología de la TC, específicamente con la TCMD, se piensa que se logrará una mejor estadificación del CCR. Hoy por hoy el papel de la TC se ha extendido, pasando de tan sólo localizar metástasis locales y/o a distancia a identificar la lesión primaria y a estadificarla correctamente.

## ► CONCLUSIONES

Los resultados de esta serie expresan la dificultad para realizar un diagnóstico más temprano en la población abierta. Las medidas de detección que han demostrado resultados alentadores no están fácilmente disponibles para la población más vulnerable de nuestro país, además de que se requieren concienciación médica y el apego de las personas a las medidas de escrutinio, que deben instaurarse con más rigor en la población general y no cubierta por los sistemas de seguridad social.

El CCR continúa detectándose en etapas tardías, sobre todo en la población abierta: 85% del grupo estudiado se encontraba en estadios III y IV. Esto indica la necesidad de realizar detecciones más oportunas estudiando de manera temprana a pacientes con las manifestaciones más comunes como son el sangrado transrectal, los cambios en el hábito de la defecación y el dolor abdominal inespecífico.

El papel del radiólogo es vital tanto en cuanto al diagnóstico como en la participación en la correcta estadificación del CCR y el seguimiento oncológico; para ello deberá estar familiarizado con los diferentes patrones de imagen que son sugerentes del CCR.

## REFERENCIAS

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio mortalidad y morbilidad 2004. Secretaría de Salud.
2. <http://www.salud.com/cancer/cancer-colon-se-triplica-mexico.asp> Consultado el 28 de Julio del 2010.
3. <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/140883.html> Consultado el 21 de Julio del 2010.
4. Charúa-Guindic L, Lagunes-Gasca AA, Villanueva-Herrero JA, et al. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007. Rev Gastroenterol Mex 2009;74:99-104.
5. Márquez-Villalobos FO, Ambríz-González G, Romo-Sandoval HV, et al. Predictores clínicos de etapificación en cáncer colorrectal. Cir Ciruj 2008;76:311-315.

6. Bianchi LK, Burke CA. Understanding current guidelines for colorectal cancer screening: A case-based approach. *Clev Clin J Med* 2008;75:441-448.
7. González-González JA, Maldonado-Garza HJ, Rendón-Flores R, Garza-Galindo AA. Risk factors for colorectal polyps in a mexican population. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74:295-300.
8. Quiroz-Castro O, Huerta-Torres G. Imagen en el cáncer colorrectal con énfasis en PET/CT. *Anales de Radiología México* 2009;3:247-256.
9. Valle-Solís AAE. Cáncer de colon. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2008;7(4):1.
10. Herrera-Goepfert R. Carcinoma de colon y recto. Diagnóstico histológico y estadificación. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2008;7(4):22-30.
11. Santín G. Cáncer de colon: su detección para curarlo. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2000;3(3):129-133.
12. Pacheco Calderón AB, Torres Silva C, Rubio Tapia C, et al. Experiencia en el manejo de cáncer de colon y recto en pacientes ingresados en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE durante los años 2003-2006. *Cir Gen* 2008;30:156-160.
13. Elmas N, Killi RM, Sever A. Colorectal carcinoma: Radiological diagnosis and staging. *EJR* 2002;42:206-223.
14. Vliegen R, Dresen R, Beets G, et al. The accuracy of multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imaging* 2008;33:604-610.
15. Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, et al. Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005;189:512-7.

# Use of Endocervical Brushing after Cervical Electrical Loop Excision as Predictor of Residual Disease

## *Valor del cepillado de canal endocervical remanente durante LLETZ como predictor de enfermedad residual*

Jorge Ojeda-Ortiz,<sup>1</sup> Rebeca Muñoz-Molina,<sup>1</sup> Francisco De la Rosa Bayón,<sup>2</sup> Beatriz Sereno Gómez,<sup>3</sup> Martha Guevara Cruz.<sup>4</sup>

The contributions of the authors were as follows: JO: conception, design, and supervision of the study; RM: general design, medical examination, manuscript preparation, and data interpretation; FJDB: Pathologist to study the biopsies; BS: contributed to the experimental design; MG: general design, statistical analysis, and manuscript preparation. All authors agreed on the final version of the manuscript. Authors had no conflict of interest.

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** There are several factors which determine the persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after a large-loop excision of the transformation zone (LLETZ). The current study estimates the positive predictive value of endocervical brushing of the remaining cervical canal immediately after removing the LLETZ specimen, as a predictive element of a residual disease.

**Methods:** Prospective study carried out from January 1990 to December 2006, at General Hospital of Pachuca, Hidalgo, Mexico. LLETZ was performed in 1817

### ▷ RESUMEN

**Objetivo:** Hay varios factores que determinan la persistencia o recurrencia de la neoplasia intraepitelial cervical después de una escisión con asa grande de la zona de transformación (LLETZ). El presente estudio estima que el valor predictivo positivo del cepillado endocervical del canal cervical remanente inmediatamente después de retirar la muestra LLETZ, como elemento predictivo de enfermedad residual.

**Métodos:** Estudio prospectivo, llevado a cabo desde enero de 1990 hasta diciembre de 2006, en el Hospital General de Pachuca, Hidalgo, México. LLETZ se realizó en 1817 pacientes

1Departamento de Colposcopia, Hospital General de Pachuca, Secretaría de Salud, Hidalgo, México.

2Departamento de Patología, Hospital General de Pachuca, Secretaría de Salud, Hidalgo, México.

3Academia Mexicana de Cito-patología, México.

4Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Supported by the Hospital General de Pachuca, Secretaría de Salud, Hidalgo, México.

*Corresponding Author:* Jorge Ojeda-Ortiz. Departamento de Colposcopia, Hospital General de Pachuca - Carretera Pachuca-Tulancingo S/N Colonia Ciudad de los niños. Pachuca, Hidalgo. 42070, México. Phone and Fax (52) 77 1718 2500. Email: jorgeojeda@hotmail.com

patients undergoing concomitant cervical brushing for cytological study; 344 patients had a high grade intraepithelial lesion on cytology, histology, and colposcopy. In 62 patients with diagnosis of high grade intraepithelial lesion in both LLETZ and cytobrush, a second treatment was performed within  $6 \pm 2$  months either with LLETZ (16 patients) or hysterectomy (54 patients). Histological evaluation was performed by two pathologist, each blinded to the diagnosis of a pathologist. Statistical analyses were performed by t-test and  $\chi^2$  test using SPSS v10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Results:** Following the second treatment performed in 62 patients, 87% (54 patients) had a histological proven residual lesion and 13% (8 patients) had no residual disease; these results had a statistical significance of  $p < 0.05$ .

**Conclusions:** When endocervical margins and cervical brushing are concomitantly positive, there is a high predictive value (87%) of having residual disease, as demonstrated in a second specimen.

**Keywords:** LLETZ, residual disease, predictive, endocervical margin, Mexico.

*con un concomitante cepillado cervical para estudio citológico. 344 pacientes tuvieron lesiones intraepiteliales de alto grado en la citología, histología y la colposcopia. En 62 pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado tanto en LLETZ como en cytobrush, se realizó un segundo tratamiento en  $6 \pm 2$  meses, ya fuese con LLETZ (16 pacientes) o histerectomía (54 pacientes). La evaluación histológica fue realizada por dos patólogos, cada uno desconocía el diagnóstico del otro patólogo (cegado). El análisis estadístico se realizó mediante t-test y prueba de ji cuadrada con el programa SPSS v10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).*

**Resultados:** Tras el segundo tratamiento de 62 pacientes, 87% (54 pacientes) tenían una lesión histológica probada residual y 13% (8 pacientes) no tenían enfermedad residual; estos resultados tuvieron significación estadística ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** Cuando los márgenes endocervical y el cepillado cervical son positivos de forma concomitante, existe un alto valor predictivo (87%) de tener la enfermedad residual, según se muestra en un segundo espécimen.

**Palabras clave:** LLETZ, enfermedad residual, predictivo, margen endocervical, México.

## ▷ INTRODUCTION

Electrical excision of cervical lesions was first used in the nineteenth century. Hunner (1906) was the first reporting the use of therapeutic electrocauterization.<sup>1</sup> Rene Cartier in 1981 adapted a small loop electrode using low voltage and in 1989 Walter Prendiville for the first time introduced radio frequencies to perform the excision of the cervical transformation zone using a large loop (LLETZ).<sup>2,3</sup> This technique has become widely used and offers the advantages of obtaining a large specimen for histopathological diagnosis, it is well tolerated by patients when performed under local anesthesia on an outpatient basis, has few complications and side effects, and has a relatively low cost;<sup>4</sup> in addition, it allows to correlate colposcopic impression with the histology, and micro-invasion can be ruled-out.<sup>5</sup> Also, fertility is preserved. Disadvantages include post-treatment cervical stenosis,<sup>6</sup> infections, bleeding,<sup>7</sup> and thermal damage of the margins that may preclude an adequate study of the margins.<sup>4</sup>

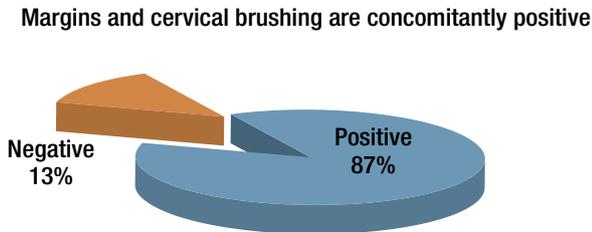
LLETZ is an effective treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and thus avoids the progression to invasive carcinoma.

The persistence or recurrence of CIN following LLETZ is related to several factors such as degree of the disease,<sup>8</sup> positive endocervical curettage,<sup>9</sup> diagnosis of positive margins of the specimen.<sup>9-11</sup> Ghaem-Maghani demonstrated that after incomplete resection, the relative risk (RR) of having a recurrence of disease of any degree was 5.47 (confidence interval [CI] 95% 4.37-6.83).<sup>12</sup> Tan et al. report that only positive margins after LLETZ are an independent risk factor ( $p < 0.05$ , odds ratio [OR] = 4.20)<sup>13</sup> and Livasy comments on the presence of involved endocervical glands as a factor.<sup>14</sup>

Chien-Hsing points out the usefulness of clinical indicators such as positive endocervical margins, age over 50, and disease in multiple quadrants as having a positive predictive value of 40%, 31.4% and 21.9%, respectively.<sup>15</sup> The management of patients with residual lesions post LLETZ is still controversial. Incomplete resection is

**Figure 1.**

Results in 62 second specimens with both positive endocervical margins and endocervical brushing.



ignored on many occasions when patients are followed. Follow-up is also done by cytology, a second loop excision, and even hysterectomy. There are no reports in the literature on endocervical brushing of the cervix immediately post LLETZ with histological study of the specimen *vs.* endocervical brushing in cases with positive margins as a predictor of residual disease.

### ▷ OBJECTIVES

To study the concordance of positive predictive value of endocervical brushing performed immediately following LLETZ and histological results of cervical cones with positive endocervical margins, as predictors of residual disease.

### ▷ METHODS

A prospective study including 1817 patients referred with abnormal cytology and treated by LLETZ was undertaken at the Colposcopy Clinic, General Hospital of Pachuca, Hidalgo, Mexico.

The Ethics and Research Committee from the same hospital approved the protocol; informed consent was obtained from all patients.

Demographic data included age, educational level, marital status; reproductive data included number of pregnancies and children, age at sexual debut, number of sexual partners, and method of contraception; clinical data included previous cytological results, index cytology, Reid index,<sup>16</sup> and Campion's level.<sup>17</sup>

These 1877 patients underwent endocervical brushing of the remaining endocervical canal immediately after removing the specimen; 344 patients had a high grade intraepithelial lesion on cytology, histology, and colposcopy. In 62 patients margins were positive on histology and the endocervical brushing was also positive. These 62 patients underwent a new treatment (LLETZ or hysterectomy) within 6 ( $\pm$  2) months.

**Table 1.**

Comparison of patients with negative margins and a positive histological report for residual lesion.

	NEGATIVE histological report for residual lesion (290 patients)	POSITIVE histological report For residual lesion (54 patients)	p*
Cone length	2.7 $\pm$ 0.87	2.3 $\pm$ 0.73	0.001
Cone width	2.2 $\pm$ 0.73	1.9 $\pm$ 0.60	0.001
Cone height	1.3 $\pm$ 0.67	1.1 $\pm$ 0.54	0.034

\* Student's t-test.

All 1877 patients were referred to the Colposcopy Clinic due to an abnormal cytology. On the first visit, colposcopy was performed and recorded using the modified Reid Colposcopic Index. Colposcopy-directed biopsies were obtained and sent for histo-pathological studies. On a second visit, a LLETZ was performed under local anesthesia. Each specimen was marked at 12 o'clock and reported by a single Pathologist. A second expert pathologist reviewed all 62 cases blinded to the previous results. An excellent concordance between both pathologists was reported (kappa = 0.95). All margins were considered acceptable for evaluation.

Statistical analysis was performed on SPSS for Windows (version 10.00; SPSS Inc. Chicago, Ill.). Continuous variables were expressed as means and standard deviation; dichotomy variables as frequencies and percentages. To study group comparisons student's t test for independent samples. A significant value was expressed using a two-tail p value <0.05.

### ▷ RESULTS

Mean age of the 344 patients with cytological and histological diagnosis of high grade intraepithelial lesion was 42.2  $\pm$  12.5 years (range 20 - 80). The 62 cases with both positive endocervical margins and a positive cyto-brush of the remaining canal had a second treatment: 46 hysterectomies and 16 second LLETZ. Findings showed 54 patients (87%) had residual lesion on the second specimen and 8 (13%) had a negative specimen (p <0.05) (**Figure 1**).

The length, height and width of the cone were significantly different in patients with residual disease when compared with those from patients with negative margins and negative endocervical brushing (**Table 1**).

There were no significant differences in demographic data, reproductive history, and clinical data between the group of patients with residual disease and the one with both negative margins and endocervical brushing.

## ▷ DISCUSSION

When the presence of a positive endocervical cytobrush and endocervical margins positive in a cone (LLETZ) specimen were combined, second specimens with residual lesion were obtained in 87% of the cases, i.e., such rate of positive specimens in the future may be predicted (positive predictive value). Residual lesion was seen in 8% of the cases (from 1817 LLETZ specimens). No other studies comparing Mexican rates have been published; however, rates reported in the international literature are quite variable (14% - 31%).<sup>18-21</sup>

## ▷ CONCLUSIONS

The positive predictive value of cone specimens with positive endocervical margins and concomitantly positive endocervical cytobrush of the proximal cervix is 87%. This knowledge may in the future allow choosing with reasonable certainty patients requiring a second treatment, and offering better results in the treatment of residual disease when taking into account these eligibility factors.

## ▷ ACKNOWLEDGMENT

To Fernando Guijon, MD for his commentaries on the manuscript and help in the translation.

## REFERENCES

1. Wright TC, Richart RM, Ferenczy A. Electrosurgery for HPV-related diseases of the lower genital tract. A practical handbook for diagnosis and treatment by loop electrosurgical excision and fulguration procedures. New York/Quebec: Arthur Vision Incorporated and BioVision, Incorporated; 1992.2.
2. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large-loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for woman with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1054-60.
3. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obst Gynecol* 1995;38(3):622-27.
4. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson DR. Large loop excision of the transformation zone; effect on the pathologic interpretation of resection margins. *Obstet Gynecol* 1993;81:976-82.
5. Trejo O, Hurtado H, de la Torre FE, Ojeda J, Tamariz E, López JL. Atlas de patología cervical, México, 1999.
6. Wright TC, Richart RM, Ferenczy A. Electrosurgery for HPV-related diseases of the lower genital tract, New York, NY, Arthur Vision, 1991.
7. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996;87:332-37.
8. Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, et al. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998;51:375-77.
9. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994;84:996-1000.
10. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997;67:34-38.
11. Kobak WH, Roman LD, Felix JC, et al. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):197-201.
12. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:985-93.
13. Tan XJ, Wu M, Lang JH, et al. Predictors of residual lesion in cervix after conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(1):17-20.
14. Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999;12:233-8.
15. Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, et al. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstet Gynecol* 2006;107:830-35.
16. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, et al. Genital warts and cervical cancer. IV. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(8):815-23.
17. Campion M, Ferris D, Guijón F. Colposcopia moderna: Un enfoque práctico. A.S.C.C.P Primera Edición en Español 1995.
18. Socolov D, Anton G, Anton AC, et al. Electrosurgical loop excision/conisation for cervical intraepithelial neoplasia in an algorithm that excludes punch biopsy--a study of 210 cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104(3):295-301.
19. Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):541-43.
20. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):985-93.
21. Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, et al. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998;51(5):375-77.

# Osteorradionecrosis: Experiencia en el Hospital General de México

## *Osteoradionecrosis: Experience in the General Hospital of Mexico*

Tzanda Gabriela Márquez Santana,<sup>1</sup> Celia Minerva Díaz Aguirre,<sup>2</sup> Enrique Echevarría y Pérez,<sup>3</sup> Estela Brígida Malpica Sánchez.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación del tejido óseo irradiado, en la cual el hueso devitalizado se expone a través de una herida y persiste sin sanar de tres a seis meses. A pesar de los avances en el campo de la radioterapia y de la implementación de servicio integral al paciente con cáncer, esta complicación aún se presenta; su incidencia varía del 0.4% al 56%.

**Métodos:** Revisión de la experiencia en el Hospital General de México, con cuatro pacientes con ORN, tres de mandíbula y uno de maxilar, los cuales tuvieron diferentes protocolos de tratamiento, con y sin terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB).

**Resultados:** La incidencia de ORN a 10 años es del 0.15%. Los pacientes tratados con TOHB, remoción quirúrgica del tejido necrosado y antibiótico tuvieron mejores resultados.

**Conclusión:** Es importante establecer y unificar criterios para la prevención y el tratamiento de la ORN en nuestra población e implementar equipos

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Osteoradionecrosis (ORN) is a complication of irradiated bone tissue, in which devitalized bone is exposed through an unhealed wound and persists for 3 to 6 months. Despite advances in the field of radiotherapy and the implementation of comprehensive service to cancer patients, this complication still occurs; its incidence varies from 0.4% to 56%.

**Methods:** Review of the experience at the General Hospital of Mexico, which includes 4 patients with ORN (3 of the jaw and 1 of the maxilla), who underwent different treatment protocols, with and without hyperbaric oxygen therapy (HBOT).

**Results:** The 10-year incidence of ORN is 0.15%. Patients who were treated with HBOT, surgical removal of necrotic tissue, and antibiotic therapy had complete healing of the injury.

**Conclusions:** It is important to establish and standardize the criteria for ORN prevention and treatment in our population and to implement multidisciplinary teams to treat patients with head and neck cancer.

**Keywords:** Osteoradionecrosis, radiation injuries, mandible, maxilla, Mexico.

1Residente de segundo año de la Especialidad de Prótesis Maxilofacial, Hospital General de México, Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología, UNAM.

2Protesista Maxilofacial, Jefe de la Unidad de Prótesis Maxilofacial, Servicio de Oncología del Hospital General de México.

3Protesista Maxilofacial, Profesor adjunto del servicio de Prótesis Maxilofacial, Facultad de Odontología, UNAM.

4Protesista Maxilofacial, Coordinadora de la Especialidad de Prótesis Maxilofacial del Hospital General de México.

Correspondencia: Dra. Tzanda Gabriela Márquez Santana. Cecilio García No. 26 Colonia Obrera, Morelia Michoacán, México. CP. 58130. Teléfono celular: 045 44 31 11 87 68. Correo electrónico: marquez\_pmf@hotmail.com

multidisciplinarios para el tratamiento del paciente con cáncer de cabeza y cuello.

**Palabras clave:** Osteorradionecrosis, lesiones por radiación, mandíbula, maxilar, México.

## ▷ INTRODUCCIÓN

La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación del tejido óseo irradiado, en la cual el hueso desvitalizado se expone a través de una herida en la piel o la mucosa que lo recubre; tal herida no debe ser causada por la recurrencia del tumor o por necrosis tumoral durante la radioterapia, y persiste sin sanar de tres a seis meses.<sup>1</sup>

La ORN se reporta en diversas series oscilando entre 0.4% y 56%;<sup>2</sup> sin embargo, su incidencia ha disminuido durante las últimas tres décadas<sup>3</sup> debido a las nuevas técnicas y a la cooperación entre el oncólogo radioterapeuta y el odontólogo.<sup>4</sup>

La prevalencia varía de menos de 1% a 30%; comúnmente se reporta del 10% al 15%.<sup>5</sup>

Puede presentarse de forma espontánea en un 10% a un 39% de los casos,<sup>6,7</sup> pero se presenta con mayor frecuencia (hasta de 90%) por lesión de los tejidos previamente irradiados.<sup>7</sup>

Existen condiciones que alteran la vascularidad de los huesos y predisponen al desarrollo de ORN, algunas de carácter sistémico como el deficiente estado nutricional,<sup>8</sup> diabetes mellitus, hipertensión arterial,<sup>7</sup> consumo de tabaco y alcohol,<sup>8-10</sup> edad mayor de 50 años;<sup>3</sup> ciertas condiciones locales respecto al tumor como el gran tamaño,<sup>7,10</sup> estadio avanzado,<sup>7,10</sup> proximidad al hueso,<sup>10</sup> y recurrencias; condiciones relacionadas con los tratamientos como intervención quirúrgica previa a la radioterapia,<sup>7,10</sup> resecciones segmentarias de la mandíbula,<sup>2</sup> mandibulotomía dentro del campo de radiación<sup>11</sup> o disección radical de cuello, quimioterapia concomitante,<sup>3,12</sup> alta dosis de radiación<sup>10</sup> (no debe ser mayor de 70 Gy),<sup>13</sup> tipo de fraccionamiento (la dosis por fracción no debe exceder de 2.5 Gy/Fx),<sup>13</sup> tipo de radiación<sup>4</sup> como la braquiterapia,<sup>1,7</sup> cantidad de energía,<sup>10</sup> volumen de la mandíbula en el campo de radiación;<sup>10</sup> complicaciones durante el tratamiento que nos indicaría que existe débil tolerancia tisular; factores dentales y traumáticos como deficiente higiene oral,<sup>7,10</sup> xerostomía,<sup>7</sup> trauma del hueso irradiado,<sup>2,3,12</sup> procedimientos quirúrgicos en el campo de

la radiación,<sup>2</sup> extracciones dentarias<sup>7,3,10</sup> (responsables de 50%<sup>2</sup> a 89% de los casos),<sup>3</sup> procedimientos periodontales invasivos,<sup>3</sup> fracturas, lesiones en el canal radicular durante la instrumentación endodóntica,<sup>6</sup> toma de biopsia (12%; considerar el EscucharLeer fonéticamente momento en que se realizan),<sup>7</sup> procedimientos previos a la radioterapia que ocasionan una cicatrización inadecuada,<sup>2,8,10</sup> incluso formas aparentemente inocuas como la lesión relacionada con prótesis dentales mal ajustadas<sup>3,8</sup> (1% a 6%).<sup>3,6</sup>

El tejido óseo absorbe entre 1.6 y 1.8 veces más energía que los tejidos blandos debido a su composición mineral, por lo tanto es más susceptible a desarrollar ORN.<sup>7</sup>

Marx en 1983 propone un modelo biológico;<sup>6</sup> este autor refiere que la radiación ocasiona hipocelularidad, hipovascularidad e hipoxia, lo que se conoce como la triada de las "H" y sugiere una secuencia: primero radiación, tejido hipóxico, hipocelular e hipovascular, muerte celular y lisis de colágeno que supera la síntesis y la replicación celular, y herida que no cicatriza, en la cual la energía, el oxígeno y las demandas metabólicas superan la oferta (**Figura 1**). Delanian opina que debido a la disminución de osteoclastos que reabsorban el hueso desvitalizado, la curación se ve deteriorada.<sup>14</sup>

De los huesos craneofaciales el más afectado es la mandíbula<sup>2,5,15</sup> (hasta 95% de los casos)<sup>7</sup> debido a la mayor densidad del tejido óseo<sup>7</sup> y menor suministro sanguíneo. El cuerpo mandibular es más vulnerado ya que la irrigación solamente es intramedular (arteria dentaria inferior) y en menor proporción a través del periostio. Las áreas más vulnerables son la cortical vestibular de premolares y molares, la región retromolar<sup>7</sup> (frecuentemente expuesta a radiación debido al mayor número de neoplasias perimandibulares)<sup>15</sup> y la mucosa delgada.<sup>8</sup>

Las lesiones por ORN suelen presentarse en los primeros tres años posteriores al diagnóstico<sup>2,10,16</sup> (70% a 94%),<sup>16</sup> pero pueden ocurrir muchos años después de terminada la radioterapia,<sup>11</sup> por lo que los pacientes permanecen en riesgo durante tiempo indefinido.<sup>2,10</sup>

**Figura 1.**  
Fisiopatología de la ORN, según el modelo biológico de Marx.



Para el diagnóstico son importantes el examen clínico y los estudios radiológico e histológico. La ORN puede simular una recidiva tumoral e incluso un carcinoma metastásico,<sup>5</sup> lo que debe descartarse; sin embargo, la biopsia puede empeorar el estado de necrosis por su natural traumatismo.<sup>17</sup>

El examen clínico se basa principalmente en los signos y síntomas que varían dependiendo de la localización y la extensión del daño. Se observa herida que no cicatriza y hueso expuesto<sup>2,4,5,7,10,13</sup> en un periodo de tres<sup>1,7,10</sup> a seis meses,<sup>1,10</sup> de color gris o amarillo, textura rugosa,<sup>15</sup> sumada a ulceración o necrosis de la mucosa y tejidos blandos adyacentes.<sup>3,4,5,7</sup> Las manifestaciones incluyen dolor<sup>2,3,5,7</sup> el cual es intenso, profundo y persistente<sup>3</sup> (aunque algunos casos son asintomáticos),<sup>4,8</sup> inflamación,<sup>3</sup> disestesias<sup>2,5</sup> incluso anestesia,<sup>2,5</sup> fetidez<sup>5</sup> y halitosis. La progresión puede conducir a fractura patológica,<sup>3,10</sup> fístulas intra y/o extraorales,<sup>2,3,5,7,8,10,13</sup> infecciones secundarias,<sup>2,3,10</sup> supuración,<sup>7,13</sup> fiebre, trismus,<sup>2,3</sup> dificultad para la masticación y el habla, y disfagia. La lesión puede estar indurada o ulcerada por tumor recurrente.<sup>17</sup>

Radiográficamente se puede confundir con osteomielitis<sup>17</sup> o recidiva tumoral, por lo que se precisan estudios complementarios para el diagnóstico. La ortopantomografía es el más indicado; puede determinar los sitios de lesión ósea. En fase inicial es posible observar pequeños cambios radiográficos; en etapas más avanzadas se advierten áreas líticas,<sup>3,10</sup> de bordes mal delimitados, que se evidencian como áreas radiolúcidas y radiopacas,<sup>12</sup> mostrando alteración del trabeculado óseo,<sup>3,10</sup> adelgazamiento<sup>3</sup> y destrucción de la cortical,<sup>10</sup> disminución de la densidad ósea.<sup>10</sup> Se puede encontrar también esclerosis,<sup>5</sup>

engrosamiento del periostio,<sup>10</sup> secuestro,<sup>3,5,17</sup> involucro<sup>17</sup> y fractura patológica.<sup>3,5,10</sup>

Como complemento se puede realizar el estudio histopatológico. Los aspectos comúnmente encontrados son obliteración y fibrosis de los vasos sanguíneos, hiperemia, endarteritis, periarteritis, hialinización, pérdida celular, hipovascularización y trombosis. Se puede observar destrucción de osteocitos y ausencia de osteoblastos. Las lesiones tempranas de ORN pueden exhibir características de osteomielitis esclerosante crónica y las lesiones infectadas lucir como osteomielitis aguda.<sup>18</sup>

## ▷ MÉTODOS

En este estudio se presenta la experiencia en el Hospital General de México, con cuatro casos de ORN.

### CASO 1

Paciente masculino de 79 años de edad, antecedentes de tabaquismo y alcoholismo e hipertensión arterial sin tratamiento, con carcinoma de labio inferior derecho, con reporte histopatológico (RHP) de carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante, clasificado como T4A N1 M0, etapa clínica (EC) IVA.

Se dan indicaciones de higiene, se realizan múltiples extracciones previa profilaxis antimicrobiana en el servicio de prótesis maxilofacial, se procede a tratamiento con radioterapia, 50 Gy en 20 Fx, dosis por día de 2.5 Gy en cobalto 60, tres campos al primario, utilizando molde homogenizador plano, y dos campos a cuello; incremento con electrones en acelerador lineal, 25 Gy en 10 Fx, recibiendo un total de 75 Gy, con respuesta del 100%. Durante el tratamiento se reporta irritación en laringe, radioepitelitis GII y mucositis GII.

A los 10 meses de haber terminado el tratamiento se practica plastia de vestíbulo con colgajo de mucosa de carrillo del lado derecho, debido a una sinequia en labio, con necrosis del colgajo y exposición ósea al mes. Posteriormente se realiza colgajo de cara lateral de lengua para cubrir la zona expuesta y se efectúan extracciones de incisivos inferiores sin soporte óseo para cubrir con colgajo; sin embargo, se presenta fractura patológica del lado derecho de la mandíbula (**Figura 2**). Se reseca fragmento óseo mandibular necrosado y se indica antibiótico de amplio espectro; el RHP es de ORN.

Posteriormente se observa disminución de la exposición en un 50%, se realizan curaciones con una mezcla de óxido de zinc y neomicina cada semana, intraoralmente se evidencia tejido de cicatrización, la mucosa adyacente luce de coloración normal; extraoralmente se advierte cierre casi completo de la fístula. El paciente se

**Figura 2.**

Fotografía extraoral. Se observa fistula orocutánea con exposición ósea de 3 cm en la región mentoniana.



**Figura 3.**

Fotografía intraoral. Se observa la exposición de tejido óseo necrótico en zona anterior de la mandíbula extendiéndose a la zona molar del lado derecho.



refiere asintomático y presenta curación hasta del 80%; continúa en control y con curaciones en casa. Fallece después de 13 años del diagnóstico de la ORN a la edad de 97 años.

## CASO 2

Paciente femenino de 57 años de edad, antecedentes de tabaquismo y alcoholismo, con carcinoma en el borde lateral izquierdo en el tercio medio en lengua, con RHP de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado invasor, clasificado como T2 N0 M0, EC II.

Se indican medidas de higiene, se realiza hemiglossectomía izquierda y disección radical modificada de cuello izquierdo ya que el examen transoperatorio reportó ganglios metastásicos. Se da tratamiento con radioterapia por presentar tumor a 2 mm del lecho quirúrgico, con electrones en acelerador lineal en equipo Elekta 45 Gy en 25 Fx, dosis por día de 1.8 Gy, energía de 6 MeV, tres campos (uno anterior y dos laterales, derecho e izquierdo) con dispositivo de apertura elaborado en el servicio de prótesis maxilofacial, incremento de 21.6 Gy en 12 Fx, dosis diaria de 1.8 Gy, recibiendo un total de 66.6 Gy, con respuesta del 100%. Durante el tratamiento presenta xerostomía, mucositis GIII y candidiasis.

A los 31 meses de terminado el tratamiento se observa fractura horizontal de órganos dentarios anteriores inferiores 41 y 31, asintomático. Se realiza eliminación de tejido pulpar. Posteriormente refiere dolor espontáneo en hemiarcada inferior derecha. A la exploración intraoral se aprecia exposición ósea en zona anterior

mandibular, sugestiva de ORN. Radiográficamente se observa una lesión osteolítica difusa, mal delimitada en región anterior mandibular y órgano dentario retenido. Se realiza barrido mecánico con gasa embebida en clorhexidina, lavado con solución fisiológica, desbridamiento y colocación de apósito de neomicina con pasta de óxido de zinc, refiriendo mejoría de la sintomatología. Se indica lavado y curación cada tercer día, antibiótico sistémico y continuación del control clínico y radiográfico.

Posteriormente refiere dolor, se observa exudado purulento, aparece nueva lesión en región posterior derecha de la mandíbula, donde en radiografías anteriores se observa resto radicular, clínicamente con diámetro mayor de 1cm. Se indica Terapia de Oxígeno Hiperbárico, (TOHB) 30 sesiones diarias de lunes a viernes a 2.3 atmósferas de presión (ATA) durante 60 minutos, refiriendo mejoría sintomática, posteriormente continúa con curaciones. Se observa clínica y radiográficamente progresión de la lesión anterior con dirección hacia la posterior.

Se sugiere tratamiento quirúrgico para reconstrucción con colgajo de peroné, que la paciente no acepta. La exposición de hueso necrótico es mayor, de coloración café amarillento en zona anterior de la mandíbula extendiéndose a la zona molar del lado derecho, de 5 cm de longitud (**Figura 3**). Radiográficamente se observa lesión osteolítica difusa, mal delimitada en región anterior mandibular cercana a borde basal, así como la continuidad con la lesión en zona molar posterior (**Figura 4**).

**Figura 4.**

Ortopantomografía. Se observa lesión osteolítica difusa, mal delimitada, en región anterior mandibular cercana a borde basal, así como la continuidad con la lesión en zona molar posterior.



**Figura 5.**

Fotografía intraoral. Se observa tejido óseo expuesto de color amarillento, con exudado purulento.



### CASO 3

Paciente masculino de 66 años de edad, antecedentes de tabaquismo, con carcinoma en labio inferior derecho, con RHP de carcinoma epidermoide bien diferenciado no queratinizante invasor, clasificado como T4A N0 M0, EC IVA.

Se dan indicaciones de higiene y se realizan múltiples extracciones dentarias previa profilaxis antimicrobiana, con posterior sutura de la mucosa. Se da tratamiento con radioterapia 45 Gy en 25 Fx, dosis por fracción de 1.8 Gy incremento con electrones a dosis de 23.4 Gy en 13 Fx y quimioterapia concomitante (cisplatino 152 mg día 1 y 5FU 1520 mg días 1-4, cada 28 días durante la radioterapia y después cada 21 días), con respuesta del 100%. Durante el tratamiento presenta radioepitelitis GI, dolor local, mucositis GII y xerostomía. En consulta refiere dolor en la zona de premolar inferior derecho; se toman radiografías periapical y oclusal de dicha zona sin hallazgos.

A los 28 meses de haber terminado el tratamiento de radioterapia, se observa fístula cutánea de lado derecho en la parte media del cuerpo mandibular con exudado purulento (**Figura 5**). Intraoralmente se advierte tejido óseo expuesto en la zona de la extracción, exudado con estría sanguinolenta e induración del piso de la boca (**Figura 6**). Refiere haber sido sometido a extracción de canino inferior en otra institución hospitalaria. En la ortopantomografía se observa área osteolítica difusa, mal delimitada en la zona del canino inferior derecho en el cuerpo de la mandíbula. Se toma biopsia incisional bajo anestesia general, con RHP de necrosis y cambios por radioterapia.

El paciente refiere dolor y limitación de la apertura bucal. Se prescribe clorhexidina tres veces al día durante dos semanas y barrido mecánico con gasas. Se observa progresión de la necrosis (**Figura 6**). Se indica TOHB 15 sesiones a 2.5 ATA, durante 90 minutos. Se realiza hemimandibulectomía derecha, se coloca fijación intermaxilar con alambre durante 1.5 mes, se dan indicaciones de higiene con clorhexidina durante 15 días. Se observa herida quirúrgica dehiscente en área del mentón y fístula orocutánea; se realiza lavado con microcin en área cruenta. Tras la resolución se reinicia TOHB 15 sesiones a 2.5 ATA durante 90 minutos, se retira la fijación y se colocan férulas de polimetilmetacrilato autocurable liberando la zona de la resección. Posteriormente se elaboran prótesis dentales y se explica al paciente la importancia de las revisiones periódicas. Actualmente sin datos de actividad tumoral ni de ORN, asintomático y portador de prótesis funcionales.

### CASO 4

Paciente femenino de 43 años de edad, con carcinoma en paladar duro del lado derecho biopsiado fuera de la unidad por lo que no es posible estadificar, con RHP de carcinoma adenoideo quístico de glándula salival.

Se dan indicaciones de higiene y se realiza tratamiento dental. Se practica maxilectomía de infraestructura. El RHP señala tumor en lecho quirúrgico que infiltra hueso de paladar. Se da tratamiento con radioterapia conformal en acelerador lineal 55 Gy en 25 sesiones, energía de 6 MeV, tres campos de tratamiento, con respuesta del 100%. Durante el tratamiento presenta mucositis GII.

**Figura 6.**

Fotografía extraoral. Se observa fístula cutánea del lado derecho de la mandíbula.



**Figura 7.**

Fotografía intraoral de maxilar. Se observa exposición de tejido óseo, con aspecto necrótico en zona de paladar duro, lado derecho, correspondiente al lecho quirúrgico.



Después de terminado el tratamiento se observa exposición ósea sin comunicación, la cual se deja libre para buena cicatrización; se realiza obturador transicional con dientes. A los cuatro meses se observa una lesión sugestiva de ORN (**Figura 7**). Se indica antibiótico de amplio espectro durante 10 días. Se toma biopsia con gubia, con RHP de ORN.

Inicia tratamiento de TOHB, 15 sesiones a 2.5 ATA durante 90 minutos. Se realiza maxilectomía de infraestructura, se extrae incisivo superior derecho por exposición radicular y falta de soporte óseo, se procede a alisado de bordes filosos con gubia, se coloca injerto de espesor parcial en zona cruenta, apósito de gasas yodadas y obturador quirúrgico.

El RHP es de necrosis de tejido óseo. Se continúan 15 sesiones más de TOHB. Se elabora obturador transicional, se indican 30 sesiones más de TOHB debido a que aún presenta exposición ósea en la zona de la resección, se realiza retiro de espículas óseas con gubia, bajo tratamiento de antibiótico sistémico y enjuagues con clorhexidina 10 días, se indican 30 sesiones más. La paciente no acude a consulta hasta la sesión 20, cuando se observa exposición ósea en maxilar y múltiples esquirlas de coloración blanquecina, que varían de 1 mm a 2.5 mm de diámetro y un área mayor de 10 mm de longitud. Se realiza secuestrectomía bajo tratamiento con antibiótico y se indica aseo con clorhexidina al 12%. El RHP refiere necrosis. Se efectúa curetaje y alisado de la zona, previa profilaxis antimicrobiana y enjuagues con clorhexidina,

irrigación con jeringa y colocación de curación a base de óxido de zinc. La paciente ya no está en TOHB; a los 5 días se observa herida con recubrimiento por mucosa.

## ▷ RESULTADOS

En esta revisión de 10 años (mayo de 2000 a septiembre de 2010), en la que se encontraron 1919 pacientes tratados en el servicio de radioterapia en el Hospital General de México, con diferentes dosis y tipos de tratamiento, tres de los cuatro casos de ORN presentados corresponden al periodo analizado, lo que arroja una incidencia de 0.15% (**Tabla 1**).

La distribución respecto al género fue de 50% (dos hombres y dos mujeres). El promedio de edad fue de 60.5 años con un rango que fluctuó entre 40 y 79 años. Tres de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo y dos de alcoholismo. En tres de ellos la ORN se presentó en mandíbula y en uno en maxilar. Los estadios fueron avanzados en dos de los casos (uno EC II y otro que no fue posible clasificar).

En cuanto al tratamiento contra el cáncer al que fueron sometidos, éste fue multidisciplinario. Dos de los pacientes fueron tratados con cobalto 60 y dos con acelerador lineal, recibiendo una dosis total de 55 a 75 Gy (media de 66.25 Gy) con una dosis por día que varía de 1.8 a 2.5 Gy (media de 2.075 Gy al día) (**Tabla 2**).

El tiempo en que se estableció el diagnóstico de la ORN fue 6 a 34 meses después de haber iniciado el tratamiento de radioterapia (media de 20.5 meses) y 4 a 31

**Tabla 1.**

Número de pacientes tratados en el servicio de radioterapia en diferentes sitios y subsitios del área de cabeza y cuello. Revisión de 10 años (mayo de 2000 a septiembre de 2010) en el Hospital General de México.

Sitio	Número de pacientes	Total
Cabeza y cuello		1919
Cavidad Oral	236	
	Lengua	82
	Encía	57
	Piso de Boca	31
	Labio	15
	Trígono retromolar	10
	Paladar	8
	Mandíbula	7
	Cavidad oral no específica	26
Piel		370
	Basocelular	221
	Epidermoide	140
	Melanoma	9
General	Tiroides, laringe	763
	Glándulas	144
	Antro Maxilar	67
	Amígdala	45
	Base de Lengua	19
	Otros	275

meses tras haberlo terminado (media de 17.75 meses) (**Tabla 3**).

Dos pacientes fueron tratados conservadoramente con curetaje y secuestrectomía, uno de ellos con TOHB 30 sesiones a 2.3 ATA durante 60 minutos, sin obtener curación completa. Los dos pacientes restantes llegaron a consulta con necrosis avanzada y recibieron tratamiento radical con 15 sesiones previas a la cirugía a 2.5 ATA durante 90 minutos y posteriormente 15 sesiones en un caso y 75 sesiones en otro, debido a que aún presenta hueso expuesto, estos últimos dos pacientes con respuesta total al tratamiento, sin datos de ORN (**Tabla 4**).

Entre los factores de riesgo exhibidos por los pacientes, fue posible establecer edad avanzada y mala higiene bucal en tres de los casos, uno de los pacientes presentaba hipertensión arterial y dos estadio avanzado con estrecha proximidad de la lesión al hueso. Sólo uno de los pacientes se manejó con altas dosis (hasta 75 Gy), un paciente recibió quimioterapia concomitante y otro fue sometido

**Tabla 2.**

Tipo, dosis y fracciones de tratamiento de radioterapia empleados en cada paciente.

	Tipo de radiación	Dosis	Fx	Dosis diaria	Incremento	Dosis total
1	Co 60	50 Gy	20 Fx	L-V 2.5 Gy	Electrones Acelerador Lineal 25 Gy en 10 Fx	75 Gy
2	Electro- nes Ace- lerador Lineal	45 Gy	25 Fx	L-V 1.8 Gy	Electrones Acelerador lineal 21.6 Gy en 12 Fx	66.6 Gy
3	Co 60	45 Gy	25 Fx	L-V 1.8 Gy	Electrones Acelerador Lineal 23.4 Gy en 13 Fx	68.4 Gy
4	Electro- nes Ace- lerador lineal	55 Gy	25 Fx	L-V 2.2 Gy	No	55 Gy

a cirugía previa. Todos presentaron toxicidad importante durante el tratamiento. Dos casos presentaron lesión quirúrgica posterior a la radiación, uno después de la rotación del colgajo y otro de extracciones, en la zona donde se desarrolló la ORN.

## ▷ DISCUSIÓN

La incidencia reportada en este estudio correspondiente a un periodo de 10 años es de 0.15% entre 1919 pacientes irradiados en el área de cabeza y cuello. D´Souza<sup>16</sup> en 2007 en Liverpool, Reino Unido, realiza una revisión a ocho años (1996 - 2003) en la que refiere 23 pacientes con ORN. Delanian<sup>14</sup> en su estudio a siete años (1995 - 2002), encuentra 18 casos de ORN. Reuther<sup>18</sup> en 2003 realiza una revisión retrospectiva en 830 pacientes durante 30 años (1969 - 1999), encontrando 68 casos (incidencia de 8.2%). En un estudio más reciente llevado a cabo por Freiburger<sup>9</sup> en 2009 en Duke University Medical Center, Durham NC, Estados Unidos, y que correspondió a una revisión a 10 años (1997 - 2007) se presentaron 65 casos.

Respecto a la distribución por género, en nuestra revisión fue de 50% para cada grupo (dos hombres y dos mujeres); Freiburger<sup>9</sup> reporta 72% de los casos en hombres y 28% en mujeres, mientras que según Reuther<sup>18</sup> 91% de los casos correspondieron a hombres.

**Tabla 3.**

Tiempo comprendido entre el inicio y el final del tratamiento (tx) de radioterapia (RT) y la aparición de la ORN.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Dx de lesión	1995	2005	2007	2008
Inicio de RT	diciembre 1996	mayo 2005	marzo 2007	marzo 2009
Fin tx RT	marzo 1997	agosto 2005	junio 2007	mayo 2009
Dx ORN	noviembre 1997	marzo 2008	octubre 2009	septiembre 2009
Meses inicio RT-ORN	11 meses	34 meses	31 meses	6 meses
Meses de fin RT-ORN	8 meses	31 meses	28 meses	4 meses

El promedio de edad fue de 60.5 años, con un rango de 40 a 79 años. Freiburger<sup>9</sup> reporta edades entre 27 a 86 años, con una media de 59 años, similar a la encontrada en nuestra revisión.

De los factores de riesgo presentados, tres pacientes tenían antecedentes de tabaquismo y dos de alcoholismo, descritos por Wang,<sup>8</sup> Freiburger,<sup>9</sup> Pérez,<sup>10</sup> Reuther<sup>18</sup> y Glanzmann.<sup>19</sup> Un paciente con hipertensión arterial fue sometido a procedimiento quirúrgico tras la irradiación para reconstrucción con colgajo, lo cual fue descrito por Rosen.<sup>2</sup> En otro caso se realizó disección de cuello, referida previamente por Rahn.<sup>20</sup> Un paciente más recibió tratamiento concomitante con quimioterapia, descrito por Blanchaert<sup>3</sup> y Neville,<sup>12</sup> además de realizarse extracción dental posterior a la radioterapia, lo que coincide con las descripciones hechas por Blanchaert,<sup>3</sup> Pérez,<sup>10</sup> Valderpuye<sup>7</sup> y Sha.<sup>11</sup> En otro caso se practicó cirugía previa a la radiación de la zona, lo que coincide con Valderpuye<sup>7</sup> y Pérez.<sup>10</sup> Sólo un paciente recibió dosis mayor de 70 Gy, señalada como límite por Hansen.<sup>13</sup>

El tiempo en que se diagnosticó la ORN fue de 6 a 34 meses, con una media de 20.5 meses después de haber iniciado el tratamiento de radioterapia y de 4 a 31 meses de haberlo terminado (media de 17.75 meses), presentándose la ORN antes de 32 meses. Rosen,<sup>2</sup> Pérez,<sup>10</sup> D'Souza<sup>16</sup> y Glanzmann,<sup>19</sup> reportan que los casos se presentan antes de tres años de haberse iniciado el tratamiento; sin embargo, quedan en riesgo durante tiempo indefinido, como reportaran Berger y Symington<sup>21</sup> en 1990, al describir dos casos en los cuales se presentó la ORN después de 38 y 45 años, y Marchetta,<sup>22</sup> quien señaló que en nueve pacientes la presentación varió entre uno y 16 años.

**Tabla 4.**

Tratamientos establecidos para la ORN en cada paciente y estado de curación.

	Tratamiento conservador	Tratamiento quirúrgico	TOHB	Curación
1	Curaciones	Curetaje, secuestrectomía	----	No
2	Curaciones	Curetaje	30 sesiones 2.3 ATM 60 min	No
3	---	Hemimandibulectomía	15 sesiones 15 sesiones 2.5 ATM 90 min	Sí
4	---	Hemimaxilectomía	15 sesiones 15 sesiones 60 sesiones 2.5 ATM 90 min	Sí

Dos de nuestros pacientes recibieron tratamiento conservador, uno con TOHB sin secuestrectomía, y otros dos tratamiento radical con TOHB previas y posteriores a la cirugía con respuesta total al tratamiento.

Algunos autores apoyan el tratamiento con TOHB como Marx<sup>6</sup> (quien incorpora antibióticos, cirugía y TOHB), Aitasalo<sup>23</sup> y Celedón.<sup>24</sup> Leer fonéticamente

Otros autores refutan estas teorías, indicando la ineficiencia de la TOHB, como D'Souza,<sup>16</sup> Wong,<sup>26</sup> Annane,<sup>26</sup> y Mendenhall.<sup>27</sup> Lin<sup>28</sup> en 2009 menciona que existe la posibilidad de recurrencias de la neoplasia.

Stevenson<sup>15</sup> recomienda la reconstrucción y señala que preferentemente debe ser microvascular de peroné, cresta ilíaca o costilla, según lo descrito por Wang,<sup>8</sup> Shah<sup>11</sup> y Pingarrón,<sup>29</sup> con TOHB como sugiere Vanderpuye,<sup>7</sup> o sin ella como recomienda Blanchaert.<sup>3</sup>

## ▷ CONCLUSIÓN

La incidencia de 0.15% hallada en esta revisión de 10 años de experiencia en el Hospital General de México, representa un bajo índice de casos en comparación con la referida en la literatura mundial reciente, lo que posiblemente sea resultado de la colaboración del equipo multidisciplinario con el que se cuenta.

Sin embargo, es relevante considerar las medidas preventivas (previas, durante y posteriores), en los pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia en el área de cabeza y cuello, así como las revisiones periódicas en las que se preste mayor atención a las zonas de riesgo, y la importancia de la unificación de criterios y la implementación

de protocolos de tratamiento en caso de complicaciones por radioterapia.

En la experiencia del Hospital General de México se recomienda la clasificación de Epstein, que incluye tres estadios y una descripción sintomática. Las clasificaciones de Schwartz y Notani serán de utilidad ya que muestran el aspecto clínico y la extensión de la lesión. En algunos casos será de ayuda la clasificación de Freiberg, quien refiere el número de heridas mandibulares y tamaños. Se puede optar, a través de un protocolo de prevención previo al tratamiento, por el mantenimiento durante y posterior a la radiación.

En casos de ORN ya establecida, el manejo se hará dependiendo del grado. En estadios tempranos consiste en terapia conservadora con curetaje, antibiótico en caso de infección, enjuagues con clorhexidina y agua bicarbonatada, así como colocación de curación a base de óxido de zinc, con o sin TOHB. Sin embargo, si no se establece mejoría o si la lesión es avanzada se emplearán 20 sesiones iniciales con TOHB, al 100% a 2.4 ATA durante 90 minutos, cirugía y posteriormente 10 sesiones más de TOHB, como lo indica Rosen.<sup>2</sup> Debe tenerse en cuenta el protocolo establecido por Marx;<sup>6</sup> el de Notani podrá ser aplicable en pacientes que no son candidatos a TOHB, con buenos resultados.

Con la reconstrucción microvascular se obtienen buenos resultados estéticos y funcionales, ya que además permite la rehabilitación intraoral con implantes osteointegrados; no obstante, esto dependerá del caso específico.

Son de suma importancia la aceptación y cooperación del paciente y sus familiares, las medidas de higiene, la buena y correcta alimentación, y la mejora del estado general.

## REFERENCIAS

1. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: Scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 2002;25:168-171.
2. Small W, Woloschak GE. Radiation toxicity: A practical guide. Cancer Treatment and Research Series, Rosen ST series editor. Springer 2006, New York.
3. Blanchaert RH, Harris CM. Osteoradionecrosis of the mandible: Workup. Updated: Mar 20, 2008 Consultado en <http://emedicine.medscape.com/article/851539-overview>.
4. Kramer DC. The radiation therapy patient: treatment planning and post-treatment care. En: Taylor TD (ed). *Clinical maxillofacial prosthetics*. Chicago. Quintessence Publishing Co. 2000. 37-52.
5. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:104-110.
6. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-88.
7. Vanderpuye V, Goldson A. Osteoradionecrosis of the mandible. *J Natl Med Assoc* 2000;92(12):579-84.
8. Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3rd ed. New York. Wiley-Liss. 1997. 53-60.
9. Freiberg JJ, Yoo DS, Lisle G, et al. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):717-724.
10. Ramos A, Sancho S, Montero A. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. En: L.A. Pérez y F.A. Calvo, editores. Barcelona. Masson SA. 2004.
11. Shah Jatin P, Patel Snehal G. *Head and Neck Surgery and Oncology*. Third Edition, Ed. Mosby.
12. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders/Elsevier. 2009. 968.
13. Hansen E, Roach III M. *Handbook of evidence based radiation oncology*. 2nd ed. Springer. 2010.
14. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head Neck* 2005;27:114.
15. Stevenson-Moore P, Epstein JB. The management of teeth in irradiated sites. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1993;29B:39-43.
16. D'Souza JD, Goru J, Goru S. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:783-787.
17. Topazian RG, Goldberg MH, Hupp JR (eds). *Oral and maxillofacial infections*. Philadelphia. WB Saunders. 1994. 251-88.
18. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients: a report of a 30 year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289-295.
19. Glanzmann C, Gratz KW. Radionecrosis of the mandible: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995;36:94-100.
20. Rahn A. Prótesis maxilofaciales, principios y conceptos. *Prótesis para radioterapia*. 1ª ed. Barcelona. Toray. 1973. 59-95.
21. Berger RP, Symington JM. Long-term clinical manifestation of osteoradionecrosis of the mandible: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:82-84.
22. Marchetta FC, Sako K, Holyoke ED. Treatment of osteoradionecrosis by intraoral excision of the mandible. *Surg Gynecol Obstet* 1967;125:1003.
23. Aitasalo K, Niinikoski J, Grenman R, Virolainen E. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1998;20:411-417.
24. Celedón C, Nazar R, Medrano M, et al. Terapia de oxigenación hiperbárica en radionecrosis de cabeza y cuello. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2003;63:181-188.
25. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:16-21.
26. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893-4900.
27. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004;22:4867-4868.
28. Lin HY, Ku CH, Liu DW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necrosis: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1077-1082.
29. Pingarrón ML, Arias GLJ, Chamorro MP, et al. Doble injerto microvascularizado de peroné para reconstrucción bilateral mandibular por osteoradionecrosis. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2010;32(2):76-80.

# Evaluación funcional y estética de obturadores palatinos en pacientes maxilectomizados

## *Functional and Aesthetic Evaluation of Palatal Obturators in Maxillectomized Patients*

Jorge Sebastián Salinas-González,<sup>1</sup> Celia Minerva Díaz-Aguirre,<sup>2</sup> Enrique Echevarría-y Pérez,<sup>3</sup> Arturo Hernández-Cuéllar.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** Los obturadores palatinos son prótesis utilizadas para obliterar defectos causados por el tratamiento quirúrgico de neoplasias del maxilar. Estos defectos provocan comunicación entre cavidades, dando como resultado la alteración de funciones básicas como la masticación, la deglución y la fonación, y afectando la apariencia estética de los pacientes.

**Objetivo:** Evaluar en pacientes maxilectomizados la funcionalidad de los obturadores palatinos referente a masticación, deglución y fonación, así como la mejoría estética que proporcionan a los pacientes.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo en el que 10 pacientes portadores de obturador definitivo fueron sometidos a prueba de masticación y deglución de alimentos, deglución de líquido, evaluación de cierre velofaríngeo mediante fibronasendoscopia y evaluación de fonación mediante pronunciación de palabras.

**Resultados:** La media de edad de los 10 pacientes fue de 45.1 años y la media de tiempo de uso del obturador fue

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Palatal obturators are prostheses used to obliterate defects caused by the surgical treatment of maxillary tumors. These defects result in communication between cavities that affect basic functions such as chewing, swallowing, and speaking, as well as cosmetic appearance of patients.

**Objective:** To evaluate the functionality of palatal obturators in maxillectomized patients concerning chewing, swallowing and speech, and to evaluate the aesthetic improvement they provide to patients.

**Methods:** We performed an observational, prospective, longitudinal, and descriptive study, in which 10 patients with definite obturator prostheses were evaluated through testing chewing and swallowing different kinds of food as well as liquid swallowing, and by evaluating velopharyngeal closure by nasoendoscopy and speech through pronunciation of words.

**Results:** The study included 10 patients with a mean age of 45.1 years and 19.7 months average time of obturator use. Chewing function was good in 60% of the patients, fair in 30%, and poor in 10%. About chewing and swallowing function, the food taking longer to be swallowed was that with a solid consistency (45.3

1Residente de Prótesis Maxilofacial, Servicio de Oncología Hospital General de México y Facultad de Odontología UNAM.

2Jefe de Prótesis Maxilofacial, Servicio de Oncología Hospital General de México.

3Protesista Maxilofacial, Servicio de Oncología Hospital General de México.

4Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Balmis No.148 Colonia Doctores Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06726 México D.F. Teléfono: 2789 2000 Ext. 1649 Celular: 044 22 24 71 86 97 Correo electrónico: droncoestoma@hotmail.com

de 19.7 meses. En términos de masticación el 60% tuvo función buena, 30% función regular y 10% mala función. En cuanto a la masticación-deglución, el alimento que tardó más en deglutirse fue el de consistencia sólida con 45.3 segundos en promedio. Presentaron defecto de cierre velofaríngeo a pesar del obturador 30% de los pacientes, con alteración de la deglución de líquidos. El 100% mencionó que el obturador mejoró su apariencia; el 40% no estuvo satisfecho con su apariencia por causas ajenas al obturador. En la fonación, con obturador se pronunciaron fonemas correctos en 82% contra 35% sin obturador; hubo omisión de fonemas de 5% con obturador y 43% sin obturador, con una mejoría global de la fonación de 47%.

**Conclusiones:** Los resultados mostraron que los obturadores palatinos mejoran sustancialmente la masticación, la deglución, la fonación y la estética de los pacientes maxilectomizados.

**Palabras clave:** Obturador palatino, maxilectomía, cáncer bucal, prótesis maxilofacial, México.

*seconds on average). Velopharyngeal closure defect altering liquid swallowing occurred in 30% of the patients despite the use of the obturator. All of the patients reported that the obturator had improved their appearance; 40% of them were not satisfied with their appearance for reasons different from the obturator. As about speech, patients with obturator pronounced correct phonemes in 82% which compares with 35% of those without obturator, and omission of phonemes was 5% with obturator and 43% without it, with an overall speech improvement of 47%.*

**Conclusions:** *The results showed that palatal obturator substantially improved chewing, swallowing, speech, and aesthetic appearance of maxillectomized patients.*

**Keywords:** *Obturator prostheses, maxillectomy, oral cancer, maxillofacial prostheses, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

La región facial contiene estructuras tan importantes como la cavidad bucal, cuya pérdida tridimensional es un reto de rehabilitación protésica anatómica, funcional y estéticamente.<sup>1</sup> El cáncer oral es la causa más frecuente de dicha pérdida y representa el 14.1% de los tumores malignos localizados en cabeza y cuello. De hecho, la mayoría de los tumores ubicados en los senos paranasales, el epitelio palatino o las glándulas salivales menores, exige una maxilectomía parcial o total.<sup>2</sup>

El tratamiento quirúrgico de las lesiones neoplásicas del maxilar da como resultado un defecto de tamaño variable, el cual da lugar a una comunicación entre la cavidad oral y la cavidad nasal, causando alteraciones funcionales importantes como son el paso de alimentos y líquidos de la cavidad oral hacia la cavidad nasal con el riesgo inherente de asfixia, paso de fluidos nasales hacia la cavidad bucal, pérdida de resonancia en la emisión del habla con dificultad para la pronunciación de ciertos fonemas debido a la hipernasalidad, dificultad en la masticación por pérdida de estructura maxilar incluyendo los dientes, dificultad en la deglución por alteraciones del patrón de cierre velofaríngeo

y alteraciones estéticas por pérdida de soporte de los tejidos blandos.<sup>3-5</sup>

La obturación quirúrgica o protésica persigue los mismos objetivos: crear una separación física entre las cavidades oronasales u orosinusales así como restaurar el habla, la deglución, la masticación y dar soporte a los tejidos blandos, el labio y las mejillas.<sup>6</sup>

Cuando se alteran la integridad y función del paladar, la fonación y deglución se afectan, y por ende debe considerarse su rehabilitación. La pérdida de habilidad para hablar, comer y controlar los líquidos orales, además de los defectos estéticos en la forma de la cara, son los factores más importantes a considerar para rehabilitar protésicamente a los pacientes.<sup>7</sup> Debido a esto el protésista maxilofacial desempeña un papel importante en la restauración de los defectos maxilares.<sup>8</sup>

Este tratamiento debe ser llevado a cabo desde el principio por un grupo multidisciplinario de médicos, cirujanos oncológicos, cirujanos plásticos reconstructivos, protesistas maxilofaciales, fisioterapeutas y psicoterapeutas.<sup>9</sup>

Para esta rehabilitación se requiere del uso de una prótesis obturadora palatina o maxilar. Ésta se define

**Figura 1.**

Imagen de paciente con defecto palatino por hemimaxilectomía debido a carcinoma epidermoide de encía superior.



**Figura 2.**

Imagen del paciente de Figura 1, con obturador palatino definitivo colocado.



como cualquier dispositivo destinado a cerrar una abertura congénita o adquirida (localizada en dicha región), separando la cavidad oral de la nasal o antral, cuya función principal será evitar el paso de alimento hacia las vías respiratorias superiores, así como preservar los dientes y tejidos remanentes en buenas condiciones y brindar al paciente comodidad, estética y una función adecuada. El objetivo de estas prótesis es impedir la circulación de fluidos y sólidos entre dichas cavidades y mejorar las funciones propias de la cavidad bucal.<sup>9</sup> Las condiciones que deben cumplir las prótesis obturadoras son: retención, estabilidad, ligereza, tener apariencia estética y ser higiénicas.<sup>1</sup>

Según Sharma y colaboradores, una prótesis obturadora estaría indicada en los siguientes casos: primero, pacientes con los suficientes dientes remanentes para dar soporte y estabilidad a la prótesis; segundo, defectos del paladar duro, ya que los colgajos realizados en esta zona suelen ser muy voluminosos dificultando el habla y la masticación; y en tercer lugar, pacientes con comunicaciones velo-palatinas, puesto que las reconstrucciones quirúrgicas de esta zona no permiten siempre el cierre velofaríngeo. Sin embargo, con un obturador se puede conseguir este cierre más fácilmente, mejorando así el habla y la deglución.<sup>7</sup>

Estas prótesis pueden ser clasificadas según el momento de su colocación en: prótesis obturadora quirúrgica o inmediata, prótesis obturadora transicional o intermedia y prótesis obturadora definitiva o final.<sup>4</sup>

El obturador definitivo se elabora generalmente después del sexto mes de la cirugía, cuando el paciente se

encuentra libre de enfermedad, con adecuada epitelización en el área posquirúrgica y cuenta con la aprobación del equipo tratante.<sup>1</sup>

En lo que se refiere al diseño de las prótesis para los defectos maxilares, debemos considerar las estructuras de soporte: los dientes remanentes, el reborde alveolar residual, el paladar duro y las paredes laterales del defecto. Este concepto es muy importante puesto que se va a necesitar la máxima retención y estabilidad para contrarrestar las fuerzas verticales que podrían conducir a la desinserción de la prótesis. Las prótesis obturadoras removibles consisten en una estructura metálica (armazón) como cualquier prótesis convencional, elementos retentivos (retenedores directos e indirectos) y un bulbo obturador (**Figuras 1 y 2**).<sup>10</sup>

Una situación desfavorable ocurre cuando el tamaño del defecto es más grande que los tejidos remanentes; esto se traduce en una prótesis demasiado grande y pesada en la que la estabilidad se encuentra comprometida. Cuando hablamos de inestabilidad de un obturador existen condiciones como la filtración de aire y líquidos hacia la cavidad nasal y un compromiso importante de funciones básicas como la deglución y la fonación.<sup>11</sup>

Así, puede decirse que lo que se busca con la colocación de las prótesis obturadoras es el restablecimiento funcional de la masticación, deglución y fonación, así como la mejora estética del paciente.<sup>12</sup>

Los pacientes con lesiones neoplásicas del maxilar se caracterizan por presentar pérdida del reborde alveolar y los dientes relacionados con éste, limitación de la apertura bucal, desviación de la comisura labial,

hundimiento de la hemicara y bolsa palpebral del lado afectado; además, presentan anomalías funcionales para masticar, hablar, deglutir y alteraciones estéticas por la falta de soporte óseo de la musculatura facial.<sup>11</sup>

Cuando existen causas estructurales como la resección total o parcial del paladar y los dientes, la masticación y deglución se ven afectadas, ya que al masticar los alimentos se trituran y la lengua los proyecta hacia el paladar para formar el bolo alimenticio junto con la saliva. La deglución es la actividad que transporta sustancias sólidas, líquidas y saliva desde la boca hacia el estómago; esto se logra gracias a las fuerzas, movimientos, presiones y relajaciones que se inician en la boca, mecanismo que puede fallar en presencia de alteraciones funcionales, estructurales o ambas.<sup>13,14</sup>

La rehabilitación física de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello consiste en retomar a la normalidad o a niveles cerca de lo normal la apariencia y/o la función de las estructuras relacionadas con los defectos provocados por el tratamiento de la enfermedad. La rehabilitación psicosocial debe extenderse para abarcar la habilidad del paciente para comunicarse, presentarse en público, comer en público, manejar una presentación más aceptable en la intimidad, en la sociedad o en el trabajo. Debemos recordar que todas estas habilidades del paciente van a depender no sólo de su compromiso ni de nuestra labor, sino también de los resultados del tratamiento y de la enfermedad misma.<sup>11</sup>

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la evaluación funcional y estética de los pacientes portadores de obturador palatino definitivo realizado en la Unidad de Prótesis Maxilofacial del Servicio de Oncología del Hospital General de México, donde se observa la mejoría sustancial con el uso del obturador en la recuperación de funciones perdidas por el tratamiento oncológico.

## ▷ MÉTODOS

Se realiza estudio observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo, evaluando la funcionalidad y estética de los obturadores palatinos en 10 pacientes maxilectomizados debido a lesión neoplásica maxilar.

La evaluación de la función masticatoria, deglutoria, fonética y estética se realiza con el obturador palatino colocado. Para la evaluación de la función masticatoria se proporcionó a cada paciente un trozo de goma de consistencia firme (hidrocoloide irreversible "Alginato", marca Maxprint Cyan®) de 3 x 3 cm para tritularlo durante 30 segundos y proceder a contar el número de trozos en que fue partido.<sup>15,16</sup> También se escogieron cinco trozos de alimento de 2 cm<sup>2</sup> cada uno y diferente consistencia: suave (trozo de pan), duro (trozo de zanahoria cruda),

consistente (trozo de manzana), fibroso (trozo de apio) y jugoso (trozo de melón). Se procedió a tomar el tiempo requerido por cada paciente para masticar y deglutir cada bocado desde el momento de ponerlo en su boca hasta la deglución del mismo sin tomar ningún líquido durante el proceso.<sup>17</sup>

La evaluación fonética se realizó utilizando el test de articulación con ayuda de un listado de palabras en las que se evaluaron diferentes fonemas, en distintas posiciones (inicial, media y final). En el test de articulación se evaluó la calidad de pronunciación de cada paciente; consistió en pronunciar diversos fonemas compuestos por vocales, consonantes y sinfonos.

Las letras fueron colocadas en palabras para ser repetidas por los pacientes. Por ejemplo, para la letra A se buscó una palabra en la que ésta apareciera en posición inicial como *amar*, luego se buscó otra palabra con la letra A en posición media como *helado* y finalmente otra donde la A apareciera en la última posición como *mona*.

De igual forma se buscaron palabras con las consonantes y sinfonos, ubicados al inicio, en medio y al final, obteniendo una lista de palabras que los pacientes debían repetir despacio y fuerte.

En el test de articulación, se anotaron en las casillas según fuese el caso las letras O (omite), S (sustituye) y A (adiciona); estas letras se colocaron en la casilla inicial (I), media (M) o final (F), dependiendo del resultado. *Omite* denota que el paciente no pronuncia la letra, *Sustituye* indica que pronuncia una letra diferente a la que se está evaluando y *Adiciona* que el paciente agrega una letra a la palabra evaluada.<sup>18,19</sup>

Para la evaluación de la función deglutoria, se pidió al paciente tomar 30 mL de agua en tres ocasiones diferentes para determinar en cuántos sorbos lograba ingerirla sin ahogarse, asentando el resultado en la hoja de evaluación de la deglución.<sup>17</sup>

La evaluación del esfínter velofaríngeo se realizó mediante el uso de un fibronaso-endoscopio flexible, modelo Wolf marca Stryker®, introducido a través de la nariz para observar la continuidad de la musculatura velopalatina, el tamaño del defecto de cierre del esfínter, la hipertrofia de amígdalas, adenoides o cornetes, la insuficiencia velo-faríngea y el movimiento del esfínter velo-faríngeo desde una vista superior, observando el patrón de cierre.<sup>17</sup>

Por último se realizó la evaluación estética, de forma objetiva y subjetiva. Para la primera se efectuó un examen clínico facial anotando características de los labios, párpados, mejillas y dientes anteriores. La segunda fue realizada por el paciente indicando los aspectos que no le gustan y aquellos que desearía corregir, e indagando si el obturador mejoró su apariencia estética.<sup>20</sup>

**Tabla 1.**

Características generales de los pacientes evaluados.

Paciente	Sexo	edad	Dhp	Técnica quirúrgica	Adyuvancia	Tiempo de usar obturador	Estado del obturador
1	F	70 años	CA. Epidermoide de encía	Maxilectomía	RT	5 meses	bueno
2	F	56 años	CA. Epidermoide de antro maxilar	Maxilectomía	RT	24 meses	bueno
3	F	42 años	CA. Adenoideo quístico de GSM en paladar	ELA	RT	36 meses	bueno
4	M	22 años	CA. Adenoideo quístico de GSM en paladar	ELA	NO	4 meses	bueno
5	F	45 años	Angiosarcoma maxilar	Maxilectomía	NO	8 meses	bueno
6	M	49 años	CA. Epidermoide de antro maxilar	Maxilectomía	QT + RT	12 meses	bueno
7	F	40 años	CA. Epidermoide de antro maxilar	Maxilectomía	RT	60 meses	regular
8	M	50 años	Melanoma maligno de paladar	Maxilectomía	NO	12 meses	bueno
9	M	24 años	CA. Adenoideo quístico de GSM en paladar	ELA	RT	12 meses	bueno
10	F	53 años	CA. Epidermoide de encía	Maxilectomía	QT + RT	12 meses	bueno

DHP, diagnóstico histopatológico; GSM, glándula salival menor; ELA, escisión local amplia; Rt, radioterapia; Qt, quimioterapia.

## ▷ RESULTADOS

La media de edad de los diez pacientes evaluados fue de 45.1 años y la mediana 47 años; la edad más alta fue de 70 años y la más baja de 22 años. En cuanto al sexo, 60% fueron mujeres y 40% hombres. En el resultado histopatológico definitivo se encontró un predominio del carcinoma epidermoide de antro maxilar y del carcinoma adenoideo quístico de glándula salival menor en paladar, ambos con un 30% de los casos, seguidos del carcinoma epidermoide de encía con un 20% y del angiosarcoma maxilar y el melanoma maligno de paladar con 10% cada uno. En cuanto a la técnica quirúrgica empleada se consideró maxilectomía en un 80% y escisión local amplia palatina en un 20%. Para el tratamiento adyuvante, cinco pacientes recibieron radioterapia sola, dos pacientes quimioterapia más radioterapia concomitante y tres fueron tratados únicamente con cirugía (**Tabla 1**).

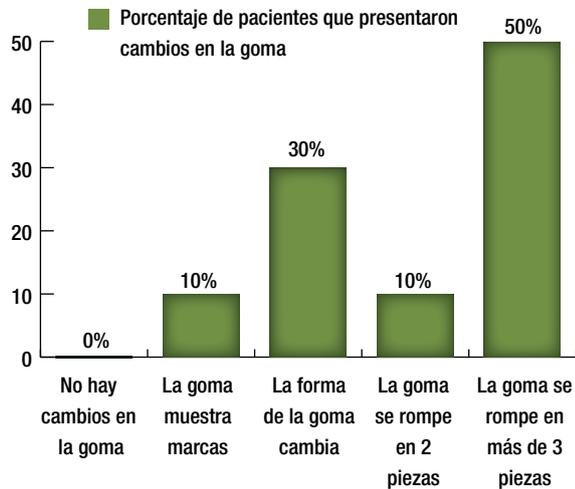
En cuanto al tiempo de uso del obturador se presentó una media de 19.7 meses, una mediana y una moda de 12 meses, siendo 60 meses el mayor tiempo de uso y cuatro meses el menor. En lo que se refiere a la clasificación del defecto, basándonos en la clasificación de Seto<sup>17</sup> se encontró que predominaron los defectos que incluyen reborde

alveolar y paladar duro unilateral (40% de los casos), seguidos de los defectos limitados al paladar duro con un 30%; los defectos del reborde alveolar y paladar duro que van más allá de la línea media se encontraron en 20% de los pacientes y los defectos alveolares de premaxila y paladar duro unilateral se observaron en un 10%. En los defectos del paladar blando se observaron defectos de margen anterior del paladar blando en un 30%; en el rango de apertura bucal se observó afección severa de la apertura en 20% de los pacientes, afección moderada en 10% y ausencia de afección en 70%. En términos de cantidad de dientes remanentes se encontró que 50% de los pacientes tenían siete o más dientes remanentes, 30% presentaron entre cuatro y seis dientes remanentes, 10% uno a tres y 10% no tenían dientes remanentes.

En la prueba de masticación 50% de los pacientes pudieron romper la goma en tres o más piezas, 30% únicamente lograron que la goma cambiara de forma, 10% la rompieron en dos piezas y otro 10% sólo consiguió que la goma mostrara muescas; se agrupó al 60% de los pacientes con buena función masticatoria, 30% con función regular y 10% con mala función. En la prueba de masticación y deglución con alimentos de consistencia variable, el de consistencia dura (trozo de zanahoria) fue el que más tiempo tardó en ser deglutido con 45.3

**Figura 3.**

Representación de los cambios que hubo en la goma después de la prueba de masticación de 30 segundos en los pacientes evaluados.



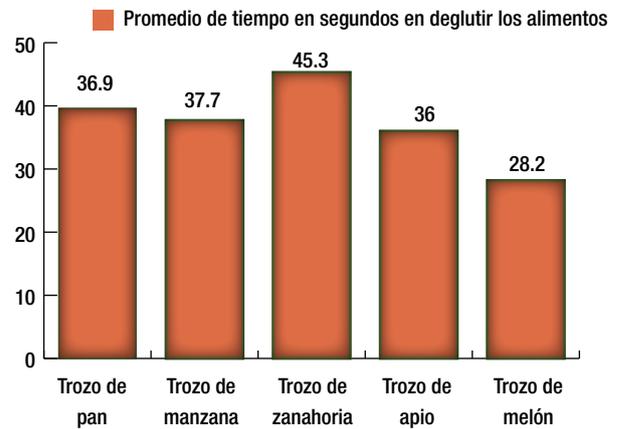
segundos en promedio, seguido del alimento consistente (trozo de manzana) con 37.7 segundos y el de consistencia suave (trozo de pan) con 36.9 segundos; el de consistencia fibrosa (trozo de apio) tardó 36 segundos en ser deglutido y por último el alimento de consistencia jugosa (trozo de melón) con 28.2 segundos fue el que más rápido fue masticado y deglutido (**Figuras 3 y 4**).

En la prueba de valoración de cierre velofaríngeo mediante fibronasoesoscopia se observó que un sólo paciente no presentó continuidad del velo del paladar. En cuanto al cierre velofaríngeo, 60% de los pacientes presentaron un cierre circular, 30% cierre coronal y 10% cierre sagital; 30% de los pacientes presentaron defectos de cierre velofaríngeo, cinco exhibieron hipertrofia de cornetes medios, dos en adenoides y cuatro no presentaron hipertrofia, un paciente presentó insuficiencia velofaríngea y uno incompetencia velofaríngea (**Tabla 2**).

De las 30 pruebas realizadas para evaluar la deglución de líquido, la categoría en la que el paciente bebe toda el agua de un trago sin haber penetración o derrame por narinas se presentó en 23.3% de los casos, la categoría donde el paciente bebe toda el agua en dos o más sorbos sin que haya penetración o derrame por narinas se presentó en 50%, aquella donde el paciente puede beber el agua en dos o más tragos, pero de vez en cuando se ahoga se presentó en 13% y la categoría donde el paciente no puede beber toda la cantidad de agua se presentó en 10%.

**Figura 4.**

Gráfica que representa el promedio del tiempo en segundos en que los pacientes deglutieron los diferentes alimentos, mostrando el alimento que tardó más en ser deglutido.



En cuanto a la valoración estética, 60% de los pacientes exhibieron retracción del labio superior, 40% retracción del párpado inferior, 60% intrusión de mejillas, 40% distorsión del perfil y 50% ausencia de órganos dentarios anteriores. En lo relativo a la satisfacción personal con su aspecto, el 100% mencionó que el obturador mejoraba su apariencia estética; el 60% se encontraba satisfecho con su apariencia y el 40% no lo estaba, debido a las secuelas faciales de la cirugía. Hablando de corrección de defectos estéticos, el deseo de corrección de la desviación del ala de la nariz fue manifestado por 10% de los pacientes, la corrección de incisión facial tipo Moustarde por 10%, la corrección de retracción de párpado inferior por 40% y la corrección de retracción del labio superior por 20%. La proporción de pacientes que no deseaban ninguna corrección representó el 40% (**Tabla 3 y Figura 5**).

En la evaluación fonética, para la prueba sin obturador colocado, se presentaron fonemas omitidos en 43% de los casos, fonemas adicionados en un 4%, fonemas sustituidos en un 18% y fonemas correctos en un 35% en comparación con la prueba con obturador colocado, donde se presentaron fonemas omitidos en un 5%, fonemas adicionados en un 3%, fonemas sustituidos en un 10% y fonemas correctos en 82%. En la prueba de fonación se observa una mejoría en la pronunciación de fonemas de un 47% en los pacientes con obturador en comparación con los pacientes sin obturador. En cuanto a los fonemas omitidos, hubo una disminución de estos

**Tabla 2.**

Hallazgos en el cierre velofaríngeo durante la deglución en la prueba de fibronasendoscopia en los pacientes evaluados.

Paciente	Continuidad del velo del paladar	Patrón de cierre velofaríngeo	Tamaño y ubicación del defecto velofaríngeo	Hipertrofia	Insuficiencia velofaríngea (estructural)	Insuficiencia velofaríngea (neurogénica)	Competencia velofaríngea	Sobre extensión de obturador
1	no	coronal	2 cm. pared lateral der.	cornetes medios, adenoides	sí	no	no	si
2	si	coronal	1 cm. postero externo izq.	cornetes medios	no	sí	no	no
3	sí	circular	no	no	no	no	sí	no
4	sí	coronal	no	cornetes medios	no	no	sí	no
5	sí	circular	no	no	no	no	sí	no
6	sí	circular	no	cornetes medios	no	no	sí	no
7	sí	circular	no	no	no	no	sí	no
8	sí	circular	no	cornetes medios	no	no	sí	no
9	sí	circular	no	no	no	no	sí	no
10	sí	sagital	1 cm. pared lateral izq.	adenoides	no	sí	no	si

en un 38% en los pacientes que usaron obturador; para los fonemas sustituidos hubo una disminución de 8% en los pacientes con obturador y en los fonemas adicionales hubo una disminución de 1% (Figura 6).

## ▷ DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Una de las conclusiones a las que pudimos llegar en este estudio, es que el uso de obturador en caso de defectos maxilares provocados por cirugía oncológica sigue siendo el tratamiento de elección para mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes, ya que no sólo mejora de manera sustancial funciones básicas del sistema estomatognático como son la fonación, la masticación y la deglución, además de la estética facial, sino que recobra el 100% de la función en algunos casos. Con el uso del obturador se alcanza un nivel muy alto de funcionalidad y adaptación, mejor de lo que sería permanecer con el defecto sin obturar o con reconstrucción quirúrgica del mismo.

En cuanto a la evaluación de los defectos, estos fueron de tamaño y ubicación variables, sin que se encontrara una correlación directa entre el tamaño del defecto o su ubicación con la dificultad para masticar o hablar con el obturador colocado, complicaciones que dependieron

de otros factores. Posiblemente se necesite de un estudio con mayor número de pacientes y enfocado únicamente en la clasificación del defecto para encontrar una relación directa entre éste y las alteraciones mencionadas.

En este estudio también llegamos a la conclusión de que un factor importante para el mejor funcionamiento de los obturadores es la cantidad de dientes sanos remanentes, ya que los pacientes con siete o más dientes remanentes presentaron mejor funcionalidad del obturador en cuanto a masticación y fonación, debido a su mayor estabilidad y retención. No ocurrió así en los pacientes con menos de tres dientes o edéntulos, quienes presentaron mayor dificultad para la masticación y fonación, advirtiendo que a medida que disminuía la cantidad de dientes, mayor era la dificultad para la masticación y para pronunciar fonemas de manera adecuada. Este hallazgo es similar al del estudio de Matsuyama y colaboradores donde se concluye que a mayor número de dientes posteriores mejoran la fuerza de mordida y la función masticatoria. También en el estudio realizado por Ono y colaboradores en el que se evaluó la masticación de pacientes edéntulos portadores de obturador, se observó que había menor superficie oclusal de masticación y menor fuerza de mordida en los pacientes

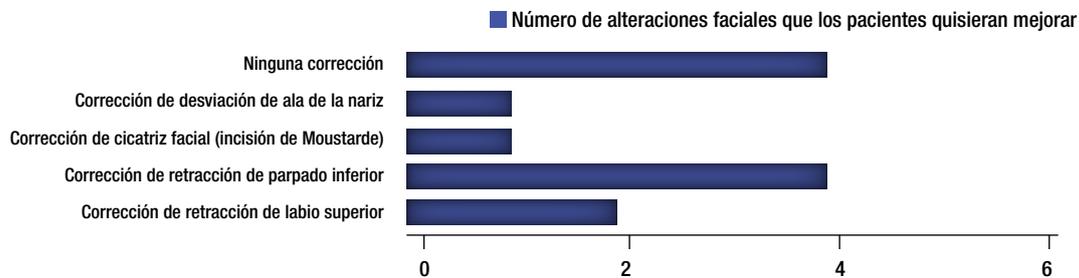
**Tabla 3.**

Principales alteraciones estéticas faciales en los pacientes evaluados.

Paciente	Retracción de labio sup.	Retracción de párpado inf.	Intrusión de mejillas	Distorsión de perfil	Ausencia de dientes anteriores	Satisfacción con su apariencia
1	sí	sí	sí	sí	sí	no
2	no	no	no	no	no	sí
3	no	no	no	no	sí	sí
4	no	no	no	no	no	sí
5	no	sí	sí	sí	sí	no
6	sí	sí	sí	sí	sí	no
7	sí	sí	sí	sí	no	no
8	sí	no	sí	no	no	sí
9	sí	no	no	no	no	sí
10	sí	sí	sí	no	sí	sí

**Figura 5.**

Alteraciones faciales presentadas que a los pacientes evaluados les gustaría corregir para mejorar su aspecto.



edéntulos que en los dentados, concluyendo que los pacientes edéntulos portadores de obturador tienen mayor dificultad para la masticación.<sup>15,16</sup>

Debido a esto es importante realizar una planeación junto con el equipo quirúrgico para conservar la mayor cantidad posible de dientes durante la escisión quirúrgica, así como realizar tratamiento odontológico previo al paciente para tener una mejor calidad de dientes pilares que sostengan al obturador.

Asimismo, se observó que en la categoría de compromiso de la apertura bucal, los pacientes que tenían una afección severa tenían mayor dificultad para la masticación, similar a lo observado en el estudio de Ono y colaboradores.<sup>15</sup>

En la evaluación del cierre velofaríngeo mediante fibronasoendocopia se observó que la hipertrofia de los cornetes medios, adenoides o amígdalas no interfiere en la competencia velofaríngea, en la deglución o masticación

de los alimentos ni en la pronunciación de los fonemas evaluados. En este estudio se observó también que el tamaño del defecto guarda relación directa con el patrón de cierre velofaríngeo, ya que cuanto mayor es el tamaño del defecto y más posterior se encuentre, habrá cambios en el patrón de cierre velofaríngeo. Es importante mencionar que algunos de los pacientes que presentan alteraciones en el patrón de cierre velofaríngeo pasan por un proceso de adaptación en el que las paredes faríngeas laterales o la pared faríngea posterior realizan movimientos para encontrarse y así lograr el cierre y mejorar la deglución y la fonación. Es igualmente importante mencionar que el tamaño del defecto debido al tamaño de la lesión, guarda relación directa con la posibilidad de daño de las paredes faríngeas por extensión de la escisión quirúrgica, aumentando el riesgo de parálisis de las mismas, dificultando el cierre velofaríngeo de manera permanente, provocando dificultad para la fonación y la deglución sin importar que

el obturador tenga la retención y la estabilidad necesarias y selle de manera adecuada el defecto.

En la prueba de fonación se observó una relación directa entre el tamaño del defecto y el cierre velofaríngeo para la pronunciación de fonemas, debido a que los pacientes con defectos de mayor tamaño sin el obturador colocado tuvieron un índice superior de fonemas omitidos, sustituidos e incorrectos; lo mismo ocurrió con los pacientes que presentaron incompetencia velofaríngea.

Es importante mencionar que un factor que influyó en la mejor pronunciación de los fonemas fue el diseño del obturador, esto porque uno de los pacientes evaluados presentó un obturador retenido mediante aditamentos intraradiculares de semiprecisión, lo cual mejoró de manera notable todas las funciones de la prótesis, en especial la función fonética; este paciente pronunció la totalidad de los fonemas de manera correcta con el uso del obturador a pesar de contar con un defecto de tamaño considerable.

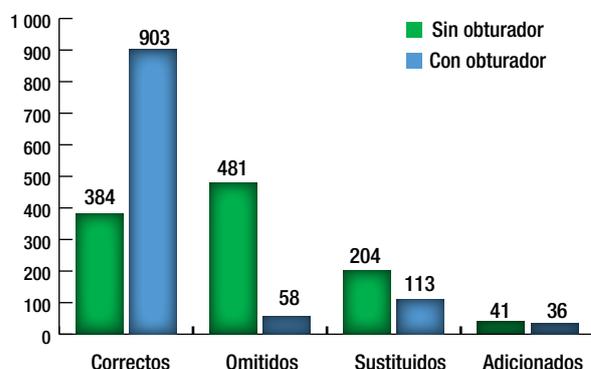
Pudimos observar de igual forma que hubo fonemas que por sí mismos se hacían complicados de pronunciar para los pacientes independientemente del tamaño del defecto, el diseño del obturador o la cantidad de dientes remanentes. Tal fue el caso de los fonemas de tipo sínfon donde se involucran dos consonantes juntas, ya sea al principio, en medio o al final de la palabra como por ejemplo los sínfonos “BR” como en *Brasil, sabroso y pobre* o “PR” en *prado, reproducir y Capri*, fonemas que la mayoría de los pacientes no logró pronunciar de manera correcta. Por otro lado, observamos que hubo fonemas que la mayoría de los pacientes pronunció correctamente como fueron los fonemas que incorporaban vocales solas o juntas como en los diptongos, fonemas como “A” en *amar, helado y mona* o “IE” como en *nieve, relieve y serie*.

También observamos el caso de un paciente que presentó incompetencia velofaríngea debido a parálisis de las paredes faríngeas, lo que impedía un cierre velofaríngeo adecuado, provocando incapacidad para pronunciar los fonemas apropiadamente, a pesar de contar con un defecto de tamaño regular, buena cantidad de dientes para retener el obturador y una prótesis conveniente que sellaba de manera correcta el defecto, todo esto evaluado mediante fibronasofaringoscopia. Sugerimos una mayor cantidad de estudios que evalúen de manera específica la relación entre el cierre velofaríngeo y la pronunciación de fonemas.

Por lo expuesto concluimos que los defectos del cierre velofaríngeo intervienen en el adecuado funcionamiento de una prótesis obturadora, ya que los pacientes que presentan estas alteraciones tienen mayor dificultad para pronunciar fonemas y para deglutir cualquier tipo

**Figura 6.**

Comparación de los fonemas evaluados en los pacientes con y sin obturador.



de alimento sin importar que la prótesis obturadora se encuentre en buenas condiciones y selle de manera adecuada el defecto quirúrgico. Sugerimos tener en cuenta esta complicación al momento de ajustar o adaptar un obturador palatino que pareciera no ser funcional, así como evitar lesionar estructuras que parecieran no ser importantes, pero que para fines protésicos y de rehabilitación son fundamentales.

Mencionamos también que la evaluación estética tiene un valor subjetivo ya que muchos pacientes valoran más el hecho de estar vivos dejando de lado la apariencia estética, aun cuando clínicamente presenten secuelas faciales por el tratamiento oncológico, manifestando conformidad con su apariencia física; por el contrario, hay pacientes con secuelas mínimas que se manifiestan inconformes con su aspecto. Proponemos realizar estudios con un número mayor de pacientes que valoren la apariencia estética de manera objetiva tomando en cuenta los factores psicológicos de los pacientes.

Finalmente, concluimos que los obturadores palatinos realizados en la Unidad de Prótesis Maxilofacial del Servicio de Oncología del Hospital General de México cumplen con los parámetros necesarios de funcionalidad y contribuyen a la mejora del paciente en cuanto a su calidad de vida se refiere.

## REFERENCIAS

1. García C. Obturadores maxilofaciales tras el tratamiento del cáncer. *Gaceta Dental* 2003;138:106-114.
2. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al. The National Cancer Database report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998;124:951-62.
3. Depprich R, Naujoks D, Lind M, et al. Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obtu-

- rator prostheses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:71-79. doi:10.1016/j.ijom.2010.09.019, available online at <http://www.sciencedirect.com>
4. Troconis-Zurita I, Zurita MC. Importancia de la prótesis obturadora maxilar en la rehabilitación del paciente oncológico. *Rev Venez Oncol* 2003;15(2):92-99.
  5. Yoshida H, Furuya Y, Shimodaira K, et al. Spectral characteristics of hypernasality in maxillectomy patients. *J Oral Rehabil* 2000;27:723-730.
  6. Eckardt A, Teltzrow T, Schulze A, et al. Nasalance in patients with maxillary defects, Reconstruction versus obturation. *J Cranio-Maxillofacial Surgery* 2007;35:241-245.
  7. Shamma AB, Beumer J. Reconstruction of maxillary defects: The case for prosthetic rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1770-3.
  8. Trigo JC, Trigo G. Prótesis restauratriz maxilofacial. Buenos Aires Argentina. Editorial Mundi. 1987.27-29.
  9. Rahn A, Boucher L. Prótesis maxilofaciales, principios y conceptos. 1ª ed. Barcelona, España. Editorial Toray. 1973. 112-114.
  10. Parr GR, Gardner LK. The evolution of the obturator framework design. *The journal of prosthetic dentistry* 2003;89(6):608-610.
  11. Beumer J, Curtis T, Marunick M. Maxillofacial rehabilitation: prosthodontics and surgical considerations. 2nd ed. St. Louis. Ishiyaku EuroAmerica Inc. 1996. 167-175.
  12. Arammany MA. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: Classification. *J Prosthet Dent* 1978;40:554-7.
  13. Hembree-Amanda MA. Dysphagia, evaluation and treatment. *Operat Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;8(197):185-190.
  14. Marsh JL. The evaluation and management of velopharyngeal dysfunction. *Clin Plast Surg* 2004;31:261.
  15. Ono T, Kohda H, Hori K, Nokubi T. Masticatory performance in post-maxillectomy patients with edentulous maxillae fitted with obturator prostheses. *Int J Prosthodont* 2007;20(2):145-150.
  16. Matsuyama M, Tsukiyama Y, Tomioka M, Koyano K. Subjective assessment of chewing function of obturator prosthesis wearers. *Int J Prosthodont* 2007;20:46-50.
  17. Seto KI. Atlas of oral and maxillofacial rehabilitation. Tokyo. Quintessence Publishing. 2003. 49-55.
  18. Echevarría-y Pérez E, Vela-Capdevilla JA, Del Vecchyo-Calcáneo C. Prótesis fonoarticuladoras en pacientes con labio y paladar hendido. *Cirugía Plástica* 2000;10(1):31-36.
  19. Arigbede AO, Dosumu OO, Esan TA. Evaluation of speech in patients with partial surgically acquired defects: pre and post prosthetic obturation. *J Contemp Dent Pract* 2006;7(1):89-06.
  20. Irish J, Sandhu N, Simpson C, et al. Quality of life in patients with maxillectomy prostheses. *Head and Neck* 2009;31:813-21.

# Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano

## *Cervical Cancer and Human Papillomavirus*

Guadalupe Zaldívar-Lelo de Larrea,<sup>1</sup> Francisco Martín-Molina,<sup>2</sup> Carlos Francisco Sosa-Ferreira,<sup>3</sup> Javier Ávila-Morales,<sup>4</sup> Miguel Lloret-Rivas,<sup>5</sup> Genaro Vega-Malagón.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo, a pesar de la implementación de la citología de cérvix para su prevención. Esto se debe a la baja sensibilidad y especificidad de la prueba, lo cual apoya a un cambio urgente en la forma de tamizaje para la detección del CaCu. Ahora se sabe que la infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) es la causa de la totalidad de los casos de CaCu. En la actualidad se están utilizando vacunas bivalente y tetravalente respectivamente, frente a dos (HPV-16 y HPV-18) o cuatro (HPV-6, HPV-11, HPV-16 y HPV-18) de las cepas de HR-HPV causantes de la mayoría de los casos de CaCu. El propósito de este artículo es proporcionar una revisión de las características principales del virus y de los mecanismos que se ponen en marcha bajo la infección persistente de las células

### ▷ ABSTRACT

*Worldwide, cervical cancer (CC) is the second cause of death from cancer in women in spite of the implementation of cervix cytology screening for its prevention. The low sensibility and specificity of the test reduce the potential benefits of such screening and prompt urgent improvement in early detection tests for CC. It is now known that persistent infection with the high-risk human papilloma virus (HR-HPV) is the cause of almost all cases of CC. Bivalent and tetravalent HR-HPV vaccines effective against two (HPV-16 and HPV-18) and four (HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18) strains that account for most CC cases have been licensed in several countries. The present study aims to provide a review of the principal characteristics of the HR-HPV virus and of the mechanisms that are activated under the persistent infection of cervical cells leading to their abnormal proliferation and malignization. For the initiation of the expression of the E6 and E7 viral oncoproteins which eventually leads to the*

1Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Profesor de tiempo completo. Profesor Titular de Inmunología.

2Banco de Células Madre de Andalucía, España.

3Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. Profesor de tiempo completo. Profesor Titular de Bioestadística y de Genética.

4Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Profesor de tiempo completo. Coordinador Laboratorio de Clínica y Enseñanza. Profesor Titular de Oncología Clínica.

5Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Profesor de Posgrado.

6Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Profesor de tiempo completo. Profesor Titular de Metodología de la Investigación.

*Correspondencia:* Dra. Guadalupe Zaldívar. Clavel #200, Colonia Prados de la Capilla, CP 76170, Querétaro, Qro. México. Teléfono: 1-92-12-00 Ext. 6234. Teléfono celular: 442-300-17-10. Fax: 52+ (442) 215-0928. *Correo electrónico:* apizl@yahoo.com.mx

cervicales, conduciendo a su proliferación desordenada y a su malignización. Es necesario que el virus se integre al genoma de la célula epitelial para que inicie la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7, lo cual conducirá al desarrollo del CaCu.

**Palabras clave:** Cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano de alto riesgo, oncoproteína E6, oncoproteína E7, México.

*development of CC, the virus integration into the genome of the epithelial cell is required.*

**Keywords:** Cervical cancer, high-risk human papillomavirus (HR-HPV), oncoprotein E6, oncoprotein E7, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el segundo cáncer en frecuencia en mujeres de todo el mundo. La mayoría de los casos ocurre en países en vías de desarrollo.<sup>1-3</sup> La infección por el virus del papiloma humano (HPV) ha sido reconocida como un factor etiológico para el desarrollo del CaCu.<sup>4-6</sup> Se han descrito más de 120 tipos de HPV, de los cuales aproximadamente una tercera parte puede infectar el epitelio del tracto genital.<sup>7,8</sup> Otros tumores relacionados con el HPV son los del canal anal, vagina, vulva, pene y orales, de tal manera que se ha estimado que el HPV es responsable del 5.2% de todos los cánceres en el mundo.<sup>9,10</sup>

Los HPV tienen tropismo por las células epiteliales. Así, pueden producir infecciones tanto de piel como de mucosas. Los virus capaces de infectar las mucosas se dividen en genotipos de alto y bajo riesgo, de acuerdo a si la infección que producen puede conducir o no al desarrollo de cáncer. Los HPV 6 y 11 producen verrugas benignas en el tracto genital y no son oncogénicos. La infección está caracterizada por lesiones verrugosas y el tratamiento para su eliminación es costoso. Por otro lado, los HPV de alto riesgo (HR-HPV), causan lesiones mucho menos evidentes y son clasificados como potencialmente oncogénicos, ya que están asociados con más del 99% de los cánceres del cérvix. El número de HR-HPV varía entre 13 y 19, pero los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58 conllevan constantemente un alto riesgo.<sup>3,6</sup> De estos, el HPV16 se encuentra en aproximadamente el 60% de todos los CaCu, mientras el HPV18 está involucrado en un 10-20%; los HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73 juntos constituyen el 20-30% restante de los CaCu.<sup>3</sup> El HPV ha sido implicado en el 85% de los casos de cáncer del canal anal, 50% de los cánceres de vulva, vagina y pene, 20% del cáncer orofaríngeo y 10% del

cáncer laríngeo y esofágico.<sup>11,12</sup> A pesar de que la tasa de progresión carcinogénica es relativamente baja, las infecciones por HR-HPV se encuentran en la mayoría de los CaCu humanos.<sup>5,6</sup>

Se requieren criterios claros para clasificar a los HPV en grupos de alto o bajo riesgo basados en estudios epidemiológicos y moleculares que provean el riesgo estimado sobre la evidencia funcional del potencial oncogénico de los diferentes tipos de HPV.

Los HPV son altamente transmisibles y la mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos adquiere la infección durante su vida. Las infecciones genitales por HPV son transmitidas principalmente por contacto sexual, pero no exclusivamente durante el coito. Mientras las infecciones son en su mayoría transitorias y benignas, la infección genital persistente con ciertos genotipos virales puede conducir al desarrollo de lesiones precancerosas y de cáncer en la región anogenital.

Muchos virus que originan infecciones persistentes debido a su capacidad de modular o evadir la respuesta inmune se caracterizan por una replicación continua a bajos o altos niveles (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B) o por periodos de reactivación de una infección latente seguida por intervalos libres de la enfermedad (por ejemplo, el virus del herpes simple). Esto puede conducir a una variedad de problemas crónicos incluyendo neoplasias, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y falla orgánica selectiva.<sup>1,13</sup>

Las mujeres son infectadas por alguno de estos virus poco tiempo después del inicio de la vida sexual activa, ocurriendo la mayoría de las infecciones en menores de 25 años.<sup>14,15</sup> Después de esa edad, la prevalencia disminuye rápidamente. En mujeres de mediana edad, las infecciones por HPV son transitorias, volviendo a observarse un incremento en las infecciones en mujeres de 30 años.<sup>16</sup>

**Figura 1.**

Sistemas de clasificación de las citologías.

Sistema de clasificación	Clasificación por citología						
Bethesda	Normal	Infección	ASCUS	Lesión intraepitelial escamosa (LIS)			Ca Invasivo
				Bajo grado (LLIS)		Alto grado (HLIS)	
Reagan (OMS)				Condiloma Grado I	Neoplasia cervical intraepitelial (NIC)		
					Grado II	Grado III	

ASCUS, células escamosas atípicas de significado incierto; OMS = Organización Mundial de la Salud.

El CaCu está caracterizado por una fase premaligna bien definida, la cual puede ser detectada por examen citológico de células cervicales exfoliadas (prueba de Papanicolaou). Desde la implementación de la citología (Pap), la tasa del CaCu ha disminuido considerablemente,<sup>17</sup> y a pesar de que la mayoría de las mujeres fallecidas por CaCu nunca se realizó una prueba de Pap, muchas que sí lo hicieron recibieron resultados negativos. Esto se debe a que la sensibilidad de la citología es limitada por error del muestreo, con colocación de pocas células en el frotis, agregándose el error de interpretación, donde pocas células anormales no son identificadas entre la multitud de células normales que también se encuentran en el frotis cervical debidamente tomado. El error de muestreo más común es la falta de células de la zona de transición cervical.<sup>18</sup> Otro problema asociado al Pap, se reporta como resultado ASCUS (siglas en inglés de *atypical squamous cells of undetermined significance*, células escamosas atípicas de significado incierto; **Figura 1**), un hallazgo citológico sugestivo, pero no concluyente de lesiones escamosas intraepiteliales. Esto genera incertidumbre en el médico respecto a la conducta a seguir. ASCUS permanece como una entidad que se reporta en 5-10% de las pruebas de Pap.<sup>17</sup>

Los cambios premalignos cervicales representan un espectro de anomalías histológicas que van desde neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1 (displasia leve), NIC 2 (displasia moderada) y NIC 3 (displasia severa/carcinoma *in situ*) hasta cáncer invasivo (**Figura 1**).<sup>2</sup> Aunque el tratamiento de los cambios cervicales premalignos es eficaz, también es un procedimiento ineficiente. Esto se debe a las incertidumbres que rodean a la historia natural de la neoplasia intraepitelial. Las pruebas citológicas e histológicas no logran distinguir a las pocas mujeres con frotis anormales que progresarán hacia un cáncer invasivo

de la vasta mayoría que exhibe anomalías que presentarán regresión espontánea.<sup>1</sup>

En los últimos años, con la intensa investigación realizada sobre la patogénesis del CaCu, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de esta enfermedad.

La infección genital por HR-HPV es muy común y la mayoría de los individuos se cura de la infección con el tiempo, pero aproximadamente 15% de las pacientes no pueden eliminar el virus. La infección persistente por un virus HR-HPV es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer del tracto genital inferior.<sup>7,19,20</sup>

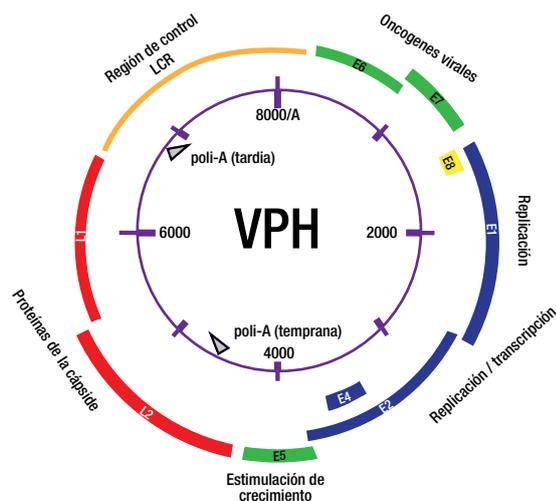
Debido a la infección persistente del cérvix con genotipos carcinogénicos del HPV, se introdujo la prueba de detección del ADN del HPV para el tamizaje de CaCu.<sup>20</sup> Después de ocho años de seguimiento, utilizando los dos tipos de test en la India, se advirtió que el diagnóstico por ADN reducía un 53% el número de casos con cáncer cervical avanzado y un 47% el número de muertes. Por su parte, el método Pap sólo redujo en un 25% el número de casos con cáncer avanzado y sólo un 11% el número de muertes.<sup>21-23</sup>

#### ▷ CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los HPV son pequeños virus ADN de doble cadena, de la familia Papovaviridae. Aunque el genoma viral puede variar ligeramente entre los diferentes tipos de HPV, se acepta que característicamente contiene cerca de 8,000 pb y codifica en ocho o nueve marcos abiertos de lectura (**Figura 2**), los cuales son transcritos como ARNm policistronicos.<sup>24,25</sup> La cápside del virus está formada por dos proteínas. La proteína L1 es el elemento estructural primario, encontrándose 360 copias de ésta organizada en 72 capsómeros en los viriones infectantes.<sup>26</sup> La proteína L2 es un componente menor del virión y se cree

**Figura 2.**

Virus del papiloma humano. LCR = regulación de la expresión génica y replicación viral. E6 y E7 considerados oncogenes ya que sus proteínas se unen a p53 y pRb, respectivamente. E1 y E2 son genes de expresión temprana necesarios para la replicación y transcripción del genoma viral. E4 es necesario para el ensamblaje y liberación viral. L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside.



que puede estar presente en el centro de los capsómeros pentavalentes en los vértices del virión.<sup>27</sup> Esta proteína L2 interviene en la entrada del virus a las células, en la localización de los componentes virales en el núcleo, en la unión al ADN, en la formación de la cápside y en la estabilidad.<sup>13</sup> Ambas proteínas juegan un papel muy importante en mediar la eficiencia de la infectividad del virus.<sup>25,27</sup> La infección por HPV requiere que las partículas virales accedan a la capa basal epitelial y penetren a las células basales en división. Es bien conocido que previo a que los HPV establezcan una infección, estos deben experimentar un complicado proceso para unirse y entrar a la célula huésped.<sup>28</sup> Hay controversia sobre la naturaleza del receptor viral, pero se cree que los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) son los receptores iniciales. Se ha observado que la L2 de todos los HPV secuenciados, contiene en su extremo amino terminal una secuencia consenso que es escindida por furina, una pro-proteína convertasa, y se ha supuesto que la escisión por furina<sup>29</sup> es necesaria para la unión y entrada del virus a la célula, ya que esto provoca un cambio conformacional de la cápside viral, seguido de la liberación de los HSPG para la posterior asociación con un receptor putativo secundario, que se cree es una integrina  $\alpha 6$ .<sup>4,27,28,30,31</sup> Otros estudios evidencian que el rompimiento de furina puede tener lugar en la superficie celular o dentro de un compartimiento

endosomal temprano,<sup>30</sup> y las cápsides se liberan en un compartimiento endosomal tardío, llevando a liberar el genoma asociado del endosoma hacia el citoplasma por un mecanismo que involucra al extremo C-terminal de L2.<sup>32</sup>

### ▷ CICLO DE VIDA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El ciclo de vida del HPV está ligado al programa de diferenciación de la célula huésped infectada, el queratinocito, pero la expresión de altos niveles de proteínas virales y el ensamblaje viral ocurren exclusivamente en las capas superiores, es decir, en los estratos espinoso y granuloso del epitelio escamoso.<sup>33</sup> Las células en la capa basal consisten en células troncales y células en tránsito que se están dividiendo continuamente y proveen un reservorio de células para las regiones suprabasales.<sup>34</sup> La infección de estas células por el HPV conduce a la activación de la expresión en cascada de los genes virales, que provoca la producción de aproximadamente 20 a 100 copias extracromosómicas de ADN viral por célula. Este promedio de número de copias permanece estable en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección.<sup>4,34</sup> La integración viral ocurre más comúnmente en las células que contienen este número de episomas. En estos, la expresión de genes virales es mínima; en particular, la expresión de los oncogenes E6 y E7 está bajo un control muy estricto, y sus proteínas son discretamente detectables. Cuando el queratinocito infectado entra al compartimiento de diferenciación, sale del ciclo celular, ocurre una regulación positiva de la expresión de los genes virales, sobreviene la replicación del ADN viral y entonces el número de copias virales aumenta al menos a 1000 copias/célula, observándose abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y de los genes tardíos (Figura 2).<sup>35</sup>

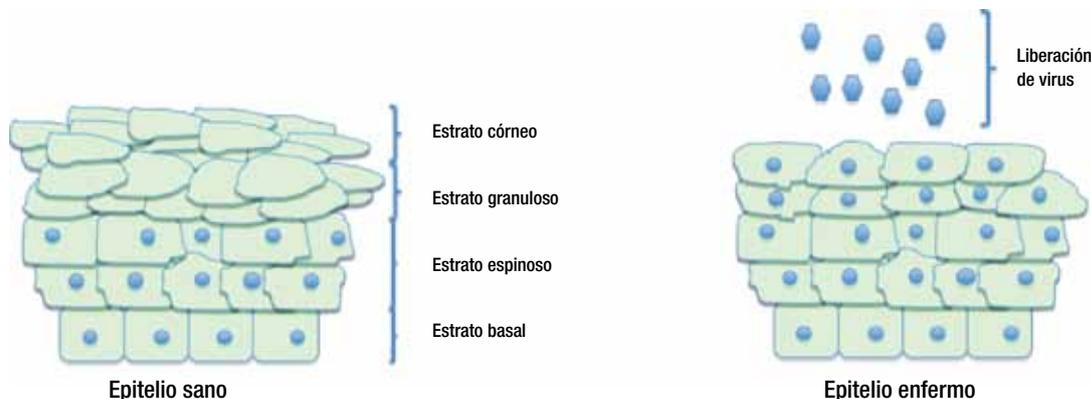
Las infecciones genitales por el HPV son transmitidas principalmente por contacto sexual, se considera que a través de microabrasiones del epitelio que expone a la infección viral a las células de la capa basal.<sup>4,36</sup>

### ▷ INTEGRACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los HPV pueden encontrarse en el material cervical en forma de episomas, en formas integradas o en forma mixta. La integración usualmente causa delección o alteración del gen viral regulador E2, mientras retiene un segmento variable que incluye a los oncogenes E6 y E7 y la región reguladora corriente arriba. La sobreexpresión de E2 por los promotores heterólogos en las células huésped con el HR-HPV integrado, puede reprimir al promotor temprano del virus provocando una disminución drástica

**Figura 3.**

Diferencias en las capas del epitelio cervical cuando está sano y cuando está infectado por el virus del papiloma humano.



en la expresión de los genes E6 y E7. Así, la integración del HR-HPV y la delección o alteración de E2 conduce a mayor expresión de los oncogenes virales.<sup>37</sup> Las células que tienen integrado al HR-HPV adquieren una ventaja de crecimiento sobre aquellas que albergan episomas del HR-HPV (el estado natural del virus en infecciones productivas) y muestran un aumento de inestabilidad genómica.<sup>38,39</sup>

La integración viral al genoma de la célula huésped ocurre corriente abajo en la expresión de los genes tempranos E6 y E7, frecuentemente en la región E1 o E2; esta interrupción provoca la pérdida del control negativo de la expresión del oncogén por la expresión de la proteína del gen regulador viral E2. Los transcritos derivados del virus integrado son más estables que los derivados del ADN viral episomal y la integración del HPV 16 ha sido asociada con una ventaja de crecimiento selectiva en las células afectadas.<sup>38-40</sup>

La prevalencia en células exfoliadas de cérvix o de tejido cervical de episomas o formas integradas del HPV o ambas, varía según el grado de severidad de la enfermedad, del tipo de HPV que se encuentre presente y del método utilizado para determinar el estado físico del virus.<sup>31,32,41</sup> Se ha propuesto que la identificación de formas integradas del HPV podría ser un biomarcador muy útil para la enfermedad progresiva. Sin embargo, hay varios problemas con esta propuesta. Primero, la identificación del reducido número de formas integradas sobre una base de formas episomales es un reto técnico cuando sólo se dispone de células exfoliadas para el análisis. Segundo, cuando los genomas integrados están transcripcionalmente silentes o se obtienen poco tiempo después de la integración, su detección puede tener una utilidad

pronóstica limitada.<sup>4</sup> Aunque las formas integradas se detectan en más del 40% de las mujeres con NIC 3, su transcripción activa se ha reportado solamente en el 15% de las pacientes.<sup>4,40</sup> La detección de transcritos derivados de virus integrados nos proporcionaría información pronóstica más útil. Sin embargo, se ha demostrado que en los queratinocitos cervicales a los cuales se integrará el virus, solamente puede haber transcritos después de que ocurra una disminución del número de episomas que expresen E2.<sup>34</sup> Esta pérdida del gen E2 en los episomas se asocia con la activación endógena de los genes antivirales aumentando la expresión de los oncogenes virales en las células que poseen las formas integradas.<sup>34,42</sup>

Una vez que el virus logra penetrar a la célula huésped inicia la expresión de sus genes. Los productos de los genes pueden dividirse en tempranos (E) y tardíos (L), dependiendo del momento en que se expresen durante el ciclo de vida viral. Las moléculas críticas en la replicación viral son E6 y E7, las cuales inactivan funcionalmente los productos de dos genes supresores de tumores muy importantes, el gen p53 y Rb respectivamente. Ambos oncogenes inducen la proliferación, inmortalización y transformación maligna de las células infectadas (**Figura 3**).

#### ▷ DE LA INFECCIÓN AL CÁNCER

Los virus infectan a los queratinocitos basales primitivos, pero los niveles de expresión elevada de proteínas virales y el ensamblaje viral, ocurren exclusivamente en las capas de los estratos espinoso y granuloso del epitelio escamoso.<sup>33</sup> La expresión de genes virales está confinada al queratinocito, y no hay evidencia de que tales genes se expresen en otra célula que no sea queratinocito. Poco

después de la infección, la replicación de los episomas virales parece ser independiente del ciclo celular, produciéndose aproximadamente de 50 a 100 copias por célula.<sup>8</sup> Se cree que la célula deja este estado primitivo para transformarse en una célula proliferativa del epitelio. En esta etapa la expresión viral es mínima, la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 está bajo un control muy estricto, por lo que sus transcritos son escasamente detectables. Cuando el queratinocito entra al estatus de diferenciación, sale del ciclo celular e inicia un aumento masivo en la expresión de los genes virales, formándose al menos 1000 copias de virus por célula, con abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y expresión de genes tardíos.<sup>35</sup>

El HPV codifica sólo una proteína para la replicación del ADN, la enzima E1 y además de ésta la proteína viral E2; fuera de ello, la replicación viral es totalmente dependiente de la maquinaria de síntesis del ADN celular. El problema para los virus es que las ADN polimerasas celulares y los factores de replicación sólo se producen en células con mitosis activa. Para resolver este problema, los virus codifican proteínas del ciclo de vida viral, que reactivan la síntesis de ADN celular en células sin ciclo celular, inhiben la apoptosis y retardan el programa de diferenciación del queratinocito infectado, creando un ambiente permisivo para la replicación del ADN viral.<sup>43</sup> Los detalles a fondo no son bien conocidos, pero los genes virales centrales para estas funciones son el E6 y el E7.<sup>8</sup>

En esta estrategia de replicación el ADN viral se replica y el virus se ensambla en una célula que estaba destinada a morir por causas naturales; no hay citólisis inducida por el virus, tampoco hay necrosis y de ahí que no induzca inflamación, lo cual dificulta la activación de las células dendríticas y del inicio de una respuesta inmune efectiva. Este virus no produce viremia, por lo que pasa desapercibido para el sistema inmune. Además, al igual que todos los virus ADN, tiene mecanismos para inhibir la síntesis de interferón por la célula huésped. Estas estrategias virales generan infecciones crónicas por largos periodos de tiempo sin que el huésped se entere.

Durante la fase inicial de infección, el HPV existe como un episoma nuclear, pero la integración del HR-HPV al ADN del genoma huésped es un paso importante en la progresión neoplásica del cérvix.<sup>44</sup> La integración causa delección o alteración del gen regulador viral E2, mientras retiene un segmento variable que incluye a los genes E6 y E7, lo cual origina el incremento de la expresión de los oncogenes virales.<sup>37,38</sup> Las células que contienen al virus integrado, adquieren ventajas de crecimiento sobre las que contienen episomas virales,

lo cual provoca su expansión clonal. Estas células tienen inestabilidad genómica lo que conduce a la progresión de la malignización.<sup>37,45</sup>

## REFERENCIAS

1. Woodman C, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7:11-20.
2. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:S3/11-25.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
4. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350.
6. Walboomers J, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
7. Stanley M, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1456-1460.
8. Moody C, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010;10:550-560.
9. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-3044.
10. de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459.
11. Pereira R, Hitzeroth II. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 2009;154:187-197.
12. Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines. Current status and future prospects. *Drugs* 2010;70:1079-1098.
13. Martinic M, von Herrath, MG. Novel strategies to eliminate persistent viral infections. *Trends Immunol* 2008;29:116-124.
14. Smith J, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5-25.
15. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales 2008.
16. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23:213-227.
17. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-819.
18. Boulet G, Horvath CA, Berghmans S, Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:810-817.
19. Liaw K, Hildesheim A, Burk RD, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183:8-15.
20. Mayrand M, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-1588.
21. Castle P, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:76-84.
22. Idelevich P, Kristt, D, Schechter E, et al. Screening for cervical neoplasia: A community-based trial comparing Pap staining, human papilloma virus testing, and the new bi-functional celdetect® stain. *Diagn Cytopathol* 2011;doi:10.1002/dc.21729.
23. Weinberg C. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-1394.
24. Hebner C, Laimins A. Human papillomaviruses: basis mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006;16:83-97.
25. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:525-541.
26. Hagensee M, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993;67:315-322.
27. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 2002;21:4754-4762.

28. Richards R, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1522-1527.
29. Day P, Lowy DR, Schiller JT. Heparan sulfate-independent cell binding and infection with furin-precleaved papillomavirus capsids. *J Virol* 2008;82:12565-12568.
30. Li W, Wang W, Si M, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1355-1361.
31. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32:S7-15.
32. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999;59:6132-6136.
33. Pett M, Herdman MT, Palmer RD, et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3822-3827.
34. Middleton K, Peh W, Southern S, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003;77:10186-10201.
35. Longworth M, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:362-372.
36. Alazawi W, Pett M, Arch B, et al. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res* 2002;62:6959-6965.
37. Jeon S, Allen-Hoffman BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol* 1995;69:2989-2997.
38. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1654-1658.
39. Andersson S, Safari H, Mints M, et al. Type distribution, viral load and integration status of high-risk human papillomaviruses in pre-stages of cervical cancer (CIN). *Br J Cancer* 2005;92:2195-2200.
40. Herdman M, Pett MR, Roberts I, et al. Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. *Carcinogenesis* 2006;27:2341-2353.
41. Evander M, Frazer IH, Payne E, et al. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 1997;71:2449-2456.
42. Bechtold V, Beard P, Raj K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. *J Virol* 2003;77:2021-2028.
43. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004;64:3878-3884.
44. Pett M, Alazawi W, Roberts I, et al. Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res* 2004;64:1359-1368.
45. Duensing S, Münger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res* 2002;62:7075-7082.

# Síndrome de compresión medular por cáncer

## *Malignant Spinal Cord Compression*

María Yicel Bautista-Hernández,<sup>1</sup> Efraín A. Medina-Villaseñor.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

El síndrome de compresión medular por cáncer es una de las complicaciones neurológicas con más morbilidad seguido por metástasis cerebrales; es considerado como una emergencia oncológica (independientemente del tipo de tumor, nivel de afectación medular y extensión del tumor primario) porque puede llevar a una pérdida irreversible de la función neurológica e indudablemente a un deterioro en la calidad de vida del paciente si no se realiza un diagnóstico oportuno y se inicia un tratamiento adecuado. La media de supervivencia desde el diagnóstico es de tres a seis meses, por lo cual es de vital importancia reconocer esta entidad. El tratamiento estándar por muchos años ha sido radioterapia; actualmente se han implementado nuevas técnicas de radiación y de cirugía que ofrecen buenos resultados. Se analizan las características clínicas, patológicas, factores pronósticos y manejo de la compresión medular por cáncer, así como las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

**Palabras clave:** Compresión medular, radioterapia, cáncer, metástasis, México.

### ▷ ABSTRACT

*Malignant spinal cord compression (MSCC) is one of the most devastating neurologic complications after brain metastases; it is an oncologic emergency (independently of the type of tumor, extension into the epidural space or primary tumor extension) because MSCC can lead to irreversible loss of neurological function and certainly to a deterioration in the quality of life if not diagnosed early and no adequate treatment is initiated. The median overall survival of patients with MSCC ranges from 3-6 months; therefore, it is vitally important to recognize this entity. Radiation therapy in combination with corticosteroids remains the most commonly used treatment. Selected patients benefit from surgical intervention. This article reviews the clinic and pathological characteristics, prognostic factors, and management of MSCC. New diagnostic and therapeutic techniques have been studied.*

**Keywords:** Malignant spinal cord compression, radiation therapy, cancer, metastases, Mexico.

<sup>1</sup>Radio-Oncóloga, Médico Adscrito Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD. México, DF.  
<sup>2</sup>Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano, Grupo Ángeles Servicios de Salud. Director Médico Centro Oncológico Betania.

*Correspondencia:* Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano. Tlacotalpan No. 59, Torre Diamante, Consultorio 735, Col. Roma Sur, 06760, México, DF. Teléfono: 5858 4039. Página web: [www.oncologibetania.com](http://www.oncologibetania.com) Correo electrónico: [efra73@hotmail.com](mailto:efra73@hotmail.com)

## ▷ DEFINICIÓN

El síndrome de compresión medular por cáncer es un conjunto de manifestaciones de tipo neurológico ocasionadas por metástasis de tumor primario a la médula espinal. La primera descripción de esta entidad fue realizada en 1925 por Spiller en un paciente con una parálisis rápidamente progresiva.

Las lesiones metastásicas en la médula espinal generan compresión extradural en el 97% de los casos, es decir la compresión medular epidural (CME) es la más común en pacientes con enfermedad sistémica. Lesiones intradurales, intramedulares o leptomenígeas son menos frecuentes (0.3%). Los cánceres más asociados a CME son los de pulmón y mama, seguidos por linfoma, cáncer de próstata, mieloma y sarcoma.<sup>1-3</sup>

## ▷ EPIDEMIOLOGÍA

Esta entidad es poco común. Revisiones previas indican que representa sólo el 10% de las causas de muerte por cáncer y actualmente tiene una presentación de 2.5/100 000 por año.<sup>4</sup>

Entre 2% y 2.5% de los pacientes con cáncer terminal experimentan CME en los primeros dos años de la enfermedad. La incidencia de CME basada en la población adulta de 40 a 60 años es de 7.37% en cáncer de mama, 16.98% en cáncer de próstata y 15.38% en mieloma.

En niños la incidencia es de 4.0% a 5.5%; la manifestación más frecuente es de paraparesia en pacientes de tres meses a 17 años.<sup>3</sup>

En estudios de autopsia se revela que 5% de los pacientes que fallecen por cáncer tienen compresión medular por metástasis.<sup>2</sup>

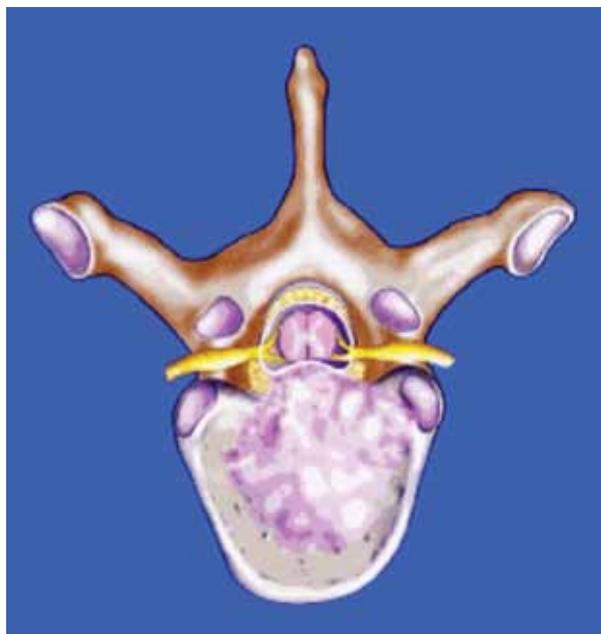
## ▷ ETIOLOGÍA

En algunas series, los cánceres de próstata, de pulmón y de mama representan cada uno hasta 15% a 20% de casos de CME, en tanto que a linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y cáncer renal corresponden 5% a 10% de los casos. El cáncer colorrectal, sarcomas y tumores de origen desconocido también son causa de CME. En el caso de niños las etiologías más frecuentes son neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, sarcoma de tejidos blandos y de hueso.<sup>1,2</sup>

La mayoría de las formas de compresión ocurre por afectación de la columna vertebral (85% a 90% de los casos); generalmente las lesiones son osteolíticas (70%) y se presentan en el cuerpo vertebral, lo cual desarrolla compresión anterior de la médula espinal. Este tipo de compresión es frecuente en cáncer de mama, próstata

**Figura 1.**

Lesión metastásica en cuerpo vertebral con extensión a la médula espinal (flecha).



y mieloma. Otra forma de compresión es la producida por neoplasias paravertebrales (linfoma, sarcoma, neuroblastoma) que generalmente se extienden por el foramen intervertebral sin compromiso vertebral (10% a 15% de los casos) y en estudios de imagen no se evidencia alteración. Este tipo de compresión es más frecuente en niños.<sup>1,2</sup>

## ▷ FISOPATOLOGÍA

La compresión de la médula espinal tiene dos fases: uno se produce una compresión de la columna espinal y dos por infiltración en el cuerpo vertebral.

En la primera se presenta diseminación metastásica a través de las válvulas del plexo venoso de Bastón y la embolización arterial directa de células clonogénicas en la médula ósea de la columna como principal mecanismo.

Finalmente la infiltración en el cuerpo vertebral tiene crecimiento que se extiende anteriormente al saco tecal y comprime la médula espinal y el plexo venoso epidural (**Figura 1**). La destrucción del hueso cortical por el tumor contribuye a la compresión por colapso del cuerpo vertebral y también por fragmentos óseos que entran al espacio epidural. La compresión epidural por metástasis directas en este espacio es rara.

El crecimiento tumoral desde la región paraespinal a través del foramen vertebral es poco común como causa de CME, los linfomas son ejemplo de esta vía para la compresión epidural.

La consecuencia de los eventos previos es la obstrucción del flujo venoso y arterial, uno de los principales efectos es la estenosis y obstrucción del plexo venoso epidural que lleva a déficit neurológico. La consecuencia de lo anterior es una hipertensión venosa y edema de la materia blanca, seguidos de disminución del flujo sanguíneo de la médula espinal, por lo que la isquemia sobreviene por el cese del flujo de las arteriolas en la materia blanca y por infarto en la médula espinal. Se ha identificado también que hay vacuolización de la materia blanca y edema de la médula espinal.<sup>3</sup>

El mecanismo inicial de lesión es el edema vasogénico de la materia blanca en el que intervienen citocinas, mediadores inflamatorios y neurotransmisores. Uno de los más representativos es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que está asociado con la hipoxia de la médula. La prostaglandina E2 es otro mediador expresado que favorece el edema. Finalmente el edema vasogénico es reemplazado por lesión neuronal isquémica-hipóxica que lleva a edema citotóxico y muerte neuronal.<sup>3</sup>

## ▷ CUADRO CLÍNICO

La CME se puede presentar en el 8% a 34% de los casos como manifestación inicial de cáncer. Hasta el 30% de los pacientes con tumor de origen desconocido, linfoma no Hodgkin, mieloma o cáncer de pulmón tiene como manifestación inicial de enfermedad sistémica la compresión epidural, lo cual no sucede en los cánceres de mama y próstata.<sup>3</sup>

La distribución de las metástasis en la región epidural es la siguiente: 60% a 80% en la región torácica, 15% a 30% en región lumbosacra y 10% cervical. En el 50% de los casos los sitios son múltiples.

La sintomatología más frecuente es el dolor en el 83% a 95% de los casos con una duración media de ocho semanas; puede ser local por expansión o radicular por compresión de raíces nerviosas. El dolor empeora por distensión del plexo venoso epidural (maniobras de flexión o de Valsalva). En metástasis intradurales o intramedulares el dolor es menos frecuente. Se reporta déficit motor en el 60% a 85% y en dos tercios de los pacientes se diagnostica estando ya hospitalizados; la CME por arriba del cono medular produce una debilidad de neurona motora superior y generalmente es simétrica (paraplejía). El déficit sensorial es menos común y se presenta en 40% a 90%; los niveles sensoriales afectados son uno a cinco segmentos

por debajo del nivel de compresión. En metástasis epidurales a nivel torácico es más frecuente la pérdida sensorial, mientras que a nivel lumbosacro el dolor bajo y la debilidad bilateral de extremidades predominan. El signo de Lhermitte se puede presentar en lesiones a nivel cervical o torácico superior, pero hay que diferenciar de mielopatía por quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Horner también se presenta en lesiones cervicales y es de muy mal pronóstico.<sup>1,2</sup>

La disfunción vesical o intestinal es una manifestación de compresión avanzada y cerca de la mitad de los pacientes la presentan al diagnóstico; la retención urinaria es la manifestación más común en CME.

La ataxia es rara pero se puede presentar debido a que la pérdida sensorial lleva a ésta.

## ▷ FACTORES PRONÓSTICOS

Una vez que se presenta metástasis en la médula la manifestación inicial puede ser dolor de espalda que dura días o meses; el dolor evoluciona a debilidad y déficit sensorial, y con el tiempo llegan la paraplejía y la disfunción de esfínteres. El tiempo entre la aparición de signos neurológicos y paraplejía oscila entre siete y 10 días (65% de los pacientes) y hasta 48 horas (22%); la progresión rápida puede estar relacionada con los cambios vasculares y el edema. La propia progresión de la paraplejía se debe a la compresión gradual, constituyéndose en una emergencia que debe tratarse eficazmente para evitar el deterioro neurológico.<sup>1</sup>

Muchos estudios se han realizado para identificar cuáles son los factores relacionados con los resultados de pacientes que reciben tratamiento, pero debido a los diferentes análisis de variables ha sido difícil hacer comparaciones.

En términos generales la expectativa de vida después del diagnóstico de compresión alcanza tres a seis meses. Dentro de los factores pronósticos más importantes de supervivencia se encuentran el tipo de tumor y déficit neurológico al diagnóstico. En muchas revisiones se observa que el tiempo de supervivencia es más corto en pacientes con cáncer de pulmón comparado con cáncer de mama, lo que tiene que ver con la actividad tumoral del primario aún después de la compresión. Se ha observado que pacientes con cáncer de pulmón tienen mayor tendencia a la infiltración de columna torácica, de ahí su mayor progresión.<sup>5</sup> Los pacientes con cáncer de próstata tienen una expectativa de vida intermedia. El segundo factor importante es la condición del paciente (si es ambulatorio o no antes del tratamiento, ya que pacientes ambulatorios tienen mayor periodo de supervivencia); la mayoría de pacientes que no son ambulatorios se recupera después del

tratamiento, pero un 16% después de radioterapia llegan a ser ambulatorios.<sup>1</sup> En estudios de pacientes con parálisis manejados con radioterapia se ha observado mejoría en la función de la marcha después del manejo, y es que se han descrito casos de recuperación tardía lo que se compara con la mayoría de los pacientes.<sup>6</sup> Se ha visto que puede haber confusión en los resultados finales en identificar que los pacientes tienen habilidad para caminar, es decir que el éxito del tratamiento en pacientes no ambulatorios deriva en que se reconoce una mejoría en la función de la marcha, comparados con los ambulatorios que permanecieron así después del manejo.<sup>5</sup> Pacientes con enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin llegan a ser ambulatorios después de radio-quimioterapia si experimentan paraplejia a la presentación. Estudios retrospectivos y prospectivos identifican que el 90% de los pacientes con deterioro lento de la función motora (< 14 días) exhibe mejoría después de radiación, comparado con 10% solamente si el deterioro tiene lugar en uno a 13 días.<sup>1,7,8</sup>

La función ambulatoria pretratamiento es el mayor determinante de la función de la marcha postratamiento. El tiempo de sobrevida de pacientes no ambulatorios puede mejorar si el tratamiento se indica a la brevedad. Se ha señalado que la histología del primario resulta en una mayor respuesta al tratamiento en pacientes con paresia o paraplejia.<sup>5</sup>

Otros factores asociados son las disfunciones vesical e intestinal que tienen pronóstico desfavorable. Un factor independiente es la presencia de metástasis múltiples en médula espinal (25% a 40% de los pacientes) que empeoran el pronóstico, lo mismo que las metástasis viscerales.<sup>9</sup>

Finalmente otro factor propuesto es la respuesta al esquema de radioterapia utilizado. Los resultados con un esquema corto de radiación (dosis única de 8 Gy o cinco sesiones de 4 Gy cada una) o bien un esquema largo (10 sesiones de 3 Gy por sesión/20 sesiones de 2 Gy cada una/15 sesiones de 2.5 Gy por sesión), han indicado que pacientes con expectativa de vida > 6 meses pueden beneficiarse de esquemas largos ya que hay un mayor control de la enfermedad. Cuando la expectativa es < 6 meses es mayor el beneficio con esquemas cortos de radiación. Pacientes con metástasis viscerales, no ambulatorios, con déficit motor (uno a 7 días) antes de la radiación y un estado funcional deteriorado (ECOG 3-4) podrían ser considerados para un esquema corto de radioterapia.<sup>10</sup>

## ▷ DIAGNÓSTICO

Si bien el cuadro clínico orienta el diagnóstico, los estudios de imagen son los métodos que ayudan a determinar si existe compresión medular, además de que permiten

dirigir la mejor opción de tratamiento. La tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM) son los más utilizados. Hasta en un 46% de los casos el manejo puede cambiar con una resonancia magnética.<sup>11</sup>

Los rayos X pueden demostrar alteración hasta en el 80% de los casos con metástasis espinales sintomáticas, con un valor predictivo positivo del 98%, pero falsos negativos en el 17%. La mielografía (introducción de medio radiopaco dentro del saco tecal) fue un estudio muy utilizado antes de la TC, pero actualmente no se utiliza.<sup>1,3</sup>

La TC es un método que identifica compresión espinal y lesiones paraespinales, la desventaja es que no contrasta bien en tejidos blandos. Este método es utilizado para planear la instrumentación en caso que el paciente sea quirúrgico o en la planeación de radioterapia en caso de que se maneje con ésta.<sup>3,11</sup>

La IRM es el método de elección en compresión con una sensibilidad del 91%, una especificidad de 97% y una agudeza diagnóstica del 95%. El estudio muestra adecuadamente el nivel de la compresión, tiene alta resolución en tejidos blandos y además identifica lesiones intradurales e intramedulares. Dos patrones de compresión pueden identificarse con resonancia magnética: enfermedad epidural de tejidos blandos en el 73% y colapso vertebral en 24%. Con IRM se pueden identificar lesiones metastásicas espinales múltiples que se presentan hasta en el 70% de los casos.<sup>1,11</sup> El estudio de IRM debe incluir imágenes sagitales ponderadas en T1 y T2 de toda la médula espinal. Imágenes ponderadas en T1 permiten diferenciar tumores que tienen baja señal con la grasa de la médula ósea que tiene alta señal (**Figura 2**). La imagen T2 se usa más para evaluar infiltración del saco tecal, debido a que el líquido cefalorraquídeo que tiene alta señal genera un efecto de mielografía. Imágenes T1 sagital únicas no son suficientes para evaluar compresión ya que tienen una sensibilidad de 87% por lo que se recomienda también imágenes T1 y/o T2 axiales en lesiones de compresión medular (**Figura 3**). Imágenes axiales identifican mejor infiltración de raíces nerviosas. En lesiones intramedulares el uso de gadolinio mejora la identificación de éstas.<sup>11,12</sup>

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un estudio que mide la captación de 18-fluorodesoxiglucosa y puede identificar lesiones metastásicas captantes, pero tiene escasa resolución anatómica comparada con la IRM.<sup>3</sup>

## ▷ TRATAMIENTO

El objetivo principal en el manejo de pacientes con compresión es preservar o recuperar la función nerviosa y la

**Figura 2.**

IRM sagital ponderada en T1 en compresión medular por cáncer de mama metastásico.



estabilidad de la columna, con lo que debe presentarse el alivio del dolor. El tratamiento debe individualizarse según las condiciones del paciente, las opciones son radioterapia y cirugía sola o combinada. La quimioterapia tiene un nivel de evidencia 3 y puede indicarse en jóvenes y adultos con tumores quimiosensibles que no son candidatos a cirugía o radiación. El reposo es una de las primeras indicaciones para los pacientes, seguido de medicación a base de esteroides (nivel de evidencia 1) si ya se ha confirmado compresión medular. En los linfomas los esteroides tienen un efecto antitumoral. El efecto de estos agentes es que reducen el edema, inhiben la respuesta inflamatoria y estabilizan la membrana vascular, retardando el déficit neurológico. En metástasis epidurales los corticosteroides alivian rápidamente el dolor y generan rápida recuperación. La dexametasona es el esteroide más utilizado, su beneficio está en relación con la dosis. En 1998 se recomendaban 96 mg/24 horas por tres días y después reducción. Un estudio piloto del Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 01.05 compara 96 mg *vs.* 16 mg/día, sin encontrar diferencia en supervivencia, pero sí mayor toxicidad con dosis más elevadas de esteroides.<sup>4</sup> Otros estudios reportan que dosis altas como 100 mg en bolo intravenoso (IV) seguido de 24 mg cada 6 horas/día durante tres días son una

**Figura 3.**

IRM axial ponderada en T2 en compresión medular torácica por cáncer pulmonar.



opción adecuada, pero no hay evidencia importante para soportar estas dosis. Por lo tanto, dosis de 16-100 mg por día pueden ser apropiadas.<sup>1,3</sup> Se obtiene mayor beneficio cuando se combinan radioterapia y esteroides, hasta 81% de los pacientes son ambulatorios después del manejo *vs.* 63% cuando sólo reciben radioterapia. La dosis de dexametasona debe disminuirse en forma paulatina cuando se adiciona radioterapia.<sup>1</sup>

Los analgésicos pueden utilizarse en combinación de esteroides y radioterapia; cuando hay dolor severo se manejan opioides y en dolor neuropático se utilizan gabapentina y amitriptilina.

### RADIOTERAPIA

La radioterapia es el estándar de manejo en pacientes con metástasis en columna y datos de compresión medular. Radioterapia sola o combinada con cirugía puede ser una opción terapéutica, aunque es debatible. La radioterapia es más factible de administrar y ofrece menos toxicidad, está indicada en casos de metástasis epidurales, cuando hay lesiones múltiples, en pacientes con tumores radiosensibles y cuando no son candidatos a cirugía. Los resultados con radioterapia son excelentes en los tumores radiosensibles (linfomas, sarcoma de Ewing, mieloma, seminoma y neuroblastoma) y adecuados en cáncer

de mama, próstata y células pequeñas de pulmón. La respuesta completa se expresa como recuperación o preservación de la marcha. El alivio parcial o completo del dolor de espalda se observa en 70% a 85% de los pacientes y 80% a 100% permanecen ambulatorios si antes de radioterapia se encontraban así. Hay un 30% de pacientes tratados con radiación que sobreviven un año, pero el tiempo es mayor en quienes son capaces de caminar antes y después de recibir radioterapia, y en aquellos con histología favorable. Pacientes con cáncer de próstata tienen mejoría en la función motora en el 50% a 60% después de radioterapia y en linfoma no Hodgkin que son paréticos a la presentación; en su mayoría son ambulatorios y tienen una larga sobrevida después de radiación.

Los fraccionamientos de radiación más frecuentes son: 30 Gy en 10 sesiones, 40 Gy en 20, 37 Gy en 15 o esquemas muy cortos como 20 Gy en cinco sesiones y 8 Gy en dosis única semanal o dos dosis semanales. Maranzano y colaboradores reportan que este esquema puede ser efectivo en pacientes con pobre estado neurológico.<sup>13</sup> En la mayoría de las revisiones no hay diferencia en los resultados funcionales ni en la sobrevida con los diferentes esquemas, pero sí en el control local: esquemas largos ofrecen mejor control que esquemas cortos. Pacientes con corta expectativa de vida (<6 meses), enfermedad metastásica extensa y tumor primario de pulmón, melanoma, sarcoma se benefician de esquemas más cortos, a diferencia de aquellos con mayor expectativa (mieloma, linfoma, cáncer de mama y próstata) que se pueden tratar con esquemas más prolongados.<sup>15-17</sup> Se ha observado que pacientes que reciben esquemas más largos de radiación tienen menos porcentaje de recurrencia en el sitio previamente irradiado.<sup>16</sup>

El tratamiento con radioterapia en años previos utilizaba sólo equipos de cobalto que daban menor protección a órganos de riesgo. En la actualidad la mejor técnica de radiación es con equipos de megavoltaje para ofrecer radioterapia conformal con una dosis superior al volumen blanco e inferior a los tejidos sanos; esto se logra porque el plan de tratamiento se realiza mediante imágenes de TC o IRM que visualizan adecuadamente el sitio de la lesión. Otra modalidad es radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en la que es aún menor la dosis a los órganos de riesgo; esta técnica puede usarse en reirradiación con buenos resultados: hasta el 94.7% de control local, 81% alivio del dolor y en el 42% mejoría neurológica.<sup>4</sup>

La radiocirugía es otra modalidad de tratamiento con una dosis única y grande de radiación en el volumen blanco mediante una guía esterotáctica, son pocos los reportes y el rol es aún limitado en compresión medular.

La braquiterapia es una técnica en la cual se implantan semillas radioactivas ( $I^{125}$ ) directamente en el sitio de

la lesión, pero es una modalidad de irradiación limitada a pacientes con buen estado funcional y una larga expectativa de vida. La cirugía seguida de braquiterapia ofrece buenos resultados incluso con un 84.7% de control local a dos años.<sup>4</sup>

## CIRUGÍA

Es un procedimiento que alivia en forma inmediata la compresión y lleva a estabilidad mecánica directa de la columna vertebral. Es una decisión multifactorial y debe considerarse riesgo/beneficio en cada paciente. La cirugía sola se indica en pacientes en quienes sea factible realizar descompresión quirúrgica y en quienes no pueden recibir radioterapia (tumores poco sensibles, no factibles de reirradiación). Pacientes con metástasis extensas y expectativa de vida <3 meses no son candidatos a cirugía. Pacientes con columna inestable en quienes la descompresión y fijación es la única forma de preservar la marcha deben someterse a cirugía y radioterapia. La descompresión puede indicarse también para impedir disfunción de esfínteres. Cirugía y radioterapia pueden mantener ambulatorios a los pacientes por más tiempo que la radioterapia sola, aunque con las nuevas técnicas de radiación puede haber mejores resultados.<sup>1,3,17</sup>

Existen algunos sistemas de clasificación (Harrington, Weinstein-Boriani, Tokuhashi, Tomita,<sup>19-22</sup> incluyendo el estado de Karnofsky) que ayudan a definir el tipo de cirugía más adecuado, ya que valoran el grado de deterioro neurológico, colapso vertebral, inestabilidad, número de cuerpos vertebrales afectados y extensión, y finalmente localización del primario.

*Laminectomía:* Desde los setenta hasta mediados de 1980 se utilizaba laminectomía y detumorización. La primera consiste en remover el arco posterior de la vértebra, un nivel arriba y un nivel abajo del sitio de la compresión, con lo que se logra la descompresión del canal y de la médula espinal. Este procedimiento sólo es efectivo para la compresión posterior, no así para la anterior (más común). Niños con tumores de tejidos blandos o adultos con sarcoma óseo podrían beneficiarse de este procedimiento. Estudios retrospectivos muestran mayor beneficio en pacientes que recibieron radioterapia después de la laminectomía *vs.* radioterapia sola.<sup>1,3,17</sup>

*Descompresión anterior:* Es una resección del cuerpo vertebral con lesión que permite además remover el tumor. Se puede realizar mediante una toracotomía o una disección retroperitoneal (individualizar en cada paciente). Este tipo de procedimiento permite una descompresión neural directa y mantiene la estabilidad. Está indicado en compresión epidural focal, pacientes con buen estado funcional y con paraparesia. El cuerpo vertebral es

reemplazado por una prótesis sintética (2-metil metacrilato) y varios instrumentos de fijación, que se colocan adyacentes a los cuerpos vertebrales. La instrumentación puede ser aplicada anteriormente, posteriormente o ambas, según el objetivo de la estabilidad. No se indica injerto óseo porque el lecho tumoral queda con tumor y además la radioterapia puede generar rechazo del mismo. En diferentes estudios retrospectivos y prospectivos no aleatorizados se ha observado mejoría en el 80% de los pacientes en términos de alivio del dolor y estabilidad ambulatoria, pero la estabilidad se mantiene si se adiciona radioterapia. El tiempo para iniciar radiación no es claro pero se propone que sea de tres a seis semanas. El riesgo de complicación puede limitar la opción quirúrgica.<sup>1,3,17</sup>

**Vertebroplastia:** Método utilizado como paliación del dolor en lesiones de cuerpo vertebral con o sin colapso. La técnica consiste en la fijación de tornillos o de metacrilato en el pedículo posterior del cuerpo vertebral. El abordaje percutáneo ha sido reportado en estudios retrospectivos, iniciando con Galibert y colaboradores en 1987,<sup>4</sup> que indican adecuada mejoría del dolor. Algunas series han informado complicaciones como embolia pulmonar, infarto cerebral, choque cardiogénico y lesión medular por fuga del cemento dentro del canal medular. El único estudio prospectivo en este procedimiento es multi-institucional fase I/II del Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG) 0202, y los reportes en términos de alivio del dolor son similares a los ya referidos.<sup>13</sup>

El mayor beneficio de vertebroplastia se ha visto en pacientes con mieloma, con alivio del dolor en el 83% de los casos. Cuando se compara este abordaje con radioterapia se benefician más los pacientes con vertebroplastia porque el alivio es inmediato luego del procedimiento (primer día) y con radiación se alcanza el control del dolor después de una a dos semanas.<sup>17,22,23</sup>

**Quimioterapia y hormonoterapia:** El tratamiento con quimioterapia en compresión es limitado y se reserva a tumores quimiosensibles. Tumores en niños como neuroblastoma, enfermedad de Hodgkin y tumor germinal tienen buena respuesta. El tratamiento combinado con cirugía o radioterapia es mejor por lo que quimioterapia sola únicamente se indica en pacientes no candidatos a los manejos previos.

El manejo hormonal sólo se indica en cáncer de mama y próstata y generalmente asociado a cirugía o radioterapia.<sup>1</sup>

## ▷ COMPLICACIONES

La cirugía es una buena opción de manejo pero debe ser selectiva para ciertos pacientes, previa identificación de factores pronósticos, debido a la dificultad de la técnica,

el riesgo de complicación (10-53%) y la mortalidad perioperatoria (3-10%). La complicación más relacionada con radiación es la mielopatía, pero en la actualidad con las nuevas técnicas de radioterapia puede disminuir hasta 1%, por lo que la accesibilidad y el menor riesgo la hacen una excelente opción terapéutica.<sup>1,3</sup>

## ▷ PRONÓSTICO

La sobrevida en promedio oscila entre tres y seis meses. El pronóstico es individualizado, ya que depende de todos los factores relacionados con el paciente y el tumor, pero indudablemente el diagnóstico oportuno y el tratamiento ideal pueden mejorar la calidad de vida y la misma sobrevida.

## REFERENCIAS

1. Spinazzé S, Caraceni A, Schrijvers D. Epidural spinal cord compression. *Oncol/Hematol* 2005;56:397-406.
2. Mak KS, Lee LK, Mak RH, et al. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;80(3):824-831.
3. Prasad D, Shiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6:15-24.
4. Graham PH, Cappy A, Delaney G, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clinic Oncol* 2006;18:70-76.
5. Helweg-Larsen S, Soelberg P, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-1169.
6. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression: a prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94:269-275.
7. Rades D, Blach M, Neneter V, et al. Metastatic spinal cord compression. Influence of time between onset of motoric deficits and start of irradiation on therapeutic effect. *Strahlenther Onkol* 1999;175:387-381.
8. Rades D, Blach M, Neneter V, et al. Prognostic significance of the time of developing motoric deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one year results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1403-8.
9. Marazano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:959-967.
10. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:182-188.
11. Abdi S, Adams KL, Foweraker A, Connor O. Metastatic spinal cord syndromes: imaging appearances and treatment planning. *Clinical Radiol* 2005;60:637-647.
12. Kim J, Leach TJ, Colletti PM, et al. Diagnosis of vertebral metastasis, epidural metastasis, and malignant spinal cord compression: are T1-weighted sagittal images sufficient? *Magnetic Resonance Imaging* 2000;18:819-824.
13. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, et al. Radiation-induced myelopathy in long-term surviving metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic imaging analysis. *Radiother Oncol* 2001;60:281-288.
14. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:524-530.
15. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68:175-180.
16. Prewett S, Venkitaraman R. Metastatic spinal cord compression: review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule. *Clinic Oncol* 2010;22:222-230.

17. Akram H, Allibone J. Spinal surgery in malignant spinal cord compression. *Clinic Oncol* 2010;22:792-800.
18. Yao KC, Borini S, Gokaslan ZL, Sudaresan N. En bloc spondylectomy for spinal metastases: a review of techniques. *Neurosurg Focus* 2003;15:E6.
19. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.
20. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Oshima M. Algorithms and planning in metastatic spine tumors. *Orthop Clin North Am* 2009;40:37-46.
21. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110-1113.
22. Deramond H, Depriester C, Galibert P, et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate, technique, indications and results. *Radiol Clin North Am* 1998;36:533-546.
23. Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, et al. Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. *Annals Oncol* 2009;20:1943-1947.

# Medicina alternativa y complementaria en pacientes oncológicos pediátricos

## *Complementary and Alternative Medicine in Pediatric Cancer Patients*

Sandra Flor Páez Aguirre

### ▷ RESUMEN

La medicina alternativa y complementaria (MAC) es definida como un grupo de sistemas, prácticas y productos diversos para el cuidado de la salud que no están considerados hoy por hoy como parte de la medicina convencional. La MAC actualmente es de uso común entre pacientes crónicos y los niños con cáncer no escapan a esta aseveración. Si bien alguna MAC se considera no perjudicial, hay otras que utilizadas en exceso pueden acarrear complicaciones, causar serios efectos colaterales, ser físicamente dañinas y aún conducir a la muerte. En especial es necesario tener precaución con el uso de MAC relacionada a la nutrición ya que muchos suplementos no han sido adecuadamente evaluados para determinar su eficacia y seguridad, así como también se desconoce su posible interacción con la quimioterapia y la radioterapia. Para evaluar estas terapias se requiere de estudios bien diseñados que puedan influir en la práctica clínica y la conciencia pública.

**Palabras clave:** Medicina alternativa y complementaria, cáncer, México.

### ▷ ABSTRACT

*Complementary and alternative medicine (CAM) is a heterogeneous group of systems, practices, and products for health care not considered part of conventional medicine. CAM use is common in chronic patients and such applies to children with cancer as well. Some CAM is not considered dangerous; however, when used in excess, some others cause complications, serious side effects, physical injures, and even death. Special caution is required with nutritional supplements because their effectiveness and safety have not yet been proved; in addition, their chemotherapy and radiotherapy interactions are not known. Randomized clinical trials are necessary to evaluate these therapies in order to influence clinical practice and public awareness.*

**Keywords:** *Alternative and complementary medicine, cancer, Mexico.*

Jefe de Sección Oncología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

*Correspondencia:* Sandra Flor Páez Aguirre. Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle. Delegación Benito Juárez. C.P. 03100 Teléfono: 5200 5003 Ext. 14338. Teléfono Celular: 04455 5409 9882. Fax: 5641 7218. *Correo electrónico:* sandra\_fpa@hotmail.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

La terapia médica convencional incluye tratamientos probados y tratamientos de investigación, es decir se refiere a las formas de tratamiento ampliamente practicadas y aceptadas por los médicos como las más efectivas, para lo cual existe evidencia científica de su eficacia, con datos de soporte y conclusiones publicados en revistas de alta reputación científica. Las terapias convencionales están basadas en la investigación clínica.<sup>1</sup>

La terapia no convencional es todo procedimiento para el diagnóstico, tratamiento y cuidado de los pacientes que cae fuera de la definición de terapia convencional. Las terapias no convencionales son denominadas medicina alternativa y complementaria (MAC)<sup>2</sup> y de ellas existen actualmente más de 300 tipos.

La medicina alternativa es cualquier sistema no convencional usado en lugar de un tratamiento médico convencional. La medicina complementaria es cualquier método no convencional usado en conjunción con el tratamiento médico convencional.<sup>3</sup>

La MAC se define como un grupo de diversos sistemas de cuidados médicos y para la salud, prácticas y productos que no están actualmente considerados como parte de la medicina convencional, los cuales constituyen un grupo extremadamente heterogéneo de terapias que pese a ser ampliamente usadas por la población general, muchas no han sido debidamente estudiadas ni entendidas por los médicos.

La MAC es usada en todo el mundo por los pacientes con cáncer. Una revisión de 26 estudios en 13 países mostró una prevalencia de uso del 31%.<sup>4</sup> Durante la década pasada se identificó que ésta alcanzó 24% a 90% entre niños con cáncer.<sup>5-7</sup>

La MAC es usada por varias razones que incluyen curar el cáncer, reducir la velocidad de su progresión, complementar y disminuir los efectos secundarios del tratamiento convencional, fortalecer al paciente y aliviar los síntomas. Las razones para no usarla incluyen que el paciente se sienta bien, confía en su sistema médico o requiere información de mejor calidad acerca de las terapias no convencionales.<sup>7-10</sup>

Los remedios herbales se encuentran entre la MAC más frecuentemente usada, seguidos por dietas especiales<sup>7</sup> y terapias espirituales.

La ingestión regular de múltiples suplementos puede interferir con la ingesta de alimentos y afectar adversamente el estado nutricional de los niños. Los suplementos dietéticos pueden interferir con el metabolismo y efectos secundarios de la quimioterapia convencional y la radioterapia. Se han reportado eventos adversos relacionados con contaminación por metales pesados; la

contaminación microbiana de productos herbales puede estar asociada con mayor riesgo en niños inmunocomprometidos. Los antioxidantes pueden disminuir el efecto de agentes tales como antraciclinas, derivados de platino y alquilantes que ejercen su efecto anticanceroso por la producción de radicales libres.<sup>5,11</sup>

El yew needle y el té essiac se han asociado a daño cardíaco y renal, particularmente cuando se toman conjuntamente con ciertas drogas antineoplásicas. Se requieren estudios con un número adecuado de pacientes para determinar si las diferentes alternativas de tratamiento se asocian a mejoría en la evolución clínica o a mayor calidad de vida entre niños con cáncer. Los médicos e investigadores deben estar informados acerca de los beneficios y desventajas de las terapias alternativas, hablar con sus pacientes sobre las opciones de tratamiento (incluyendo aquellas consideradas alternativas) y hacer referencias cuando sea apropiado.<sup>12</sup>

Dado el número de pacientes que combinan la terapia convencional con vitaminas y hierbas, la comunidad oncológica debe mejorar la comunicación con el paciente para ofrecer información confiable, e iniciar investigaciones para determinar posibles interacciones entre los fármacos, las hierbas y las vitaminas.<sup>13</sup>

La *American Cancer Society* indica que el uso de vitaminas durante el tratamiento del cáncer es controversial y potencialmente dañino aunque puede recurrirse a éste en pacientes que no pueden ingerir una dieta adecuada.<sup>14</sup> El *National Cancer Institute* exhorta a los pacientes con cáncer a evitar suplementos minerales y vitamínicos mientras estén bajo tratamiento oncológico o tomarlos sólo bajo indicación de su médico.<sup>15</sup>

Existe una amplia variedad de dietas, sobre algunas de las cuales se ha señalado que pueden curar el cáncer; sin embargo, las dietas pueden ser potencialmente perjudiciales particularmente en niños.<sup>16</sup> Las dietas detoxificantes causan pérdida de agua y proteínas más que de toxinas y pueden estar asociadas a falla multiorgánica, la macrobiótica causa deficiencias nutricionales severas, la dieta Gerson puede llevar a condiciones de hipercaliemia que ponen incluso en riesgo la vida.<sup>17</sup> Así, las desventajas de las terapias dietéticas son muchas; su consumo inicial puede ser contraproducente ya que los nutrientes son necesarios para la competencia inmunológica y dicho consumo impide la actividad del sistema inmune más que activarlo. Algunas dietas incluyen dosis tóxicas de suplementos incluyendo vitaminas liposolubles y minerales. La ingestión de carne y jugos crudos aumenta los ingresos hospitalarios por sepsis bacteriana. Las dietas altas en fibra y bajas en calorías y proteínas pueden conducir a desnutrición. Las dietas muy altas en fibra producen

dolor y molestia abdominal, mientras que los enemas de café y otros pueden producir perforación intestinal así como mayor riesgo de complicaciones debidas a sepsis, particularmente en pacientes neutropénicos en quienes esto debe ser evitado.<sup>16</sup>

Puede haber interferencia en la coagulación con dosis altas de vitamina E y efecto antiplaquetario con el uso de ajo, jengibre y ginko biloba.<sup>18-20</sup>

El uso de MAC es más alto entre pacientes crónicamente enfermos, pero la mayoría de ellos (72%) no lo comunica a su médico. Varios estudios indican que los médicos no preguntan a sus pacientes acerca del uso de MAC o no lo registran en los expedientes cuando el paciente lo menciona. Esto sugiere que el personal de salud puede no reconocer la importancia médica de tal uso.<sup>21</sup> No obstante, algunos oncólogos creen importante conocer si sus pacientes usan MAC y si alguna de ellas es potencialmente perjudicial.<sup>22</sup>

La carga económica de la MAC puede ser considerable, se ha calculado un costo de 40 billones de dólares anuales en MAC en Estados Unidos.<sup>16</sup> Se estima que en Canadá 25% de los padres de niños con cáncer gastan entre 1000 y 10,000 dólares en MAC y 5% más de 10,000 dólares.<sup>21</sup> En México se ha calculado un costo mensual promedio de 345 dólares, con un rango de 13 a 2,545 dólares.<sup>22</sup>

Entre los pacientes que usan MAC por condiciones médicas serias, la gran mayoría (83%) sigue también tratamientos médicos convencionales. Se estima que en Estados Unidos en 1990 hubo 425 millones de visitas a proveedores de MAC, cifra que excede el número de visitas a los médicos de atención primaria (388 millones).<sup>25</sup>

## ► CONCLUSIONES

El uso de la MAC, principalmente farmacológica tiene un real potencial para interactuar con la terapia convencional, afectar su eficacia e incrementar su toxicidad. Se requiere mayor investigación en la farmacología de las MAC más comúnmente usadas.

Muchas de la MAC no han sido sometidas a ensayos clínicos adecuados, y los que existen son escasos y de baja calidad metodológica.<sup>2</sup> Sin embargo, alguna MAC podría ser segura y benéfica para los pacientes.<sup>9</sup>

Algunas estrategias no farmacológicas (tales como distracción cognitiva, ejercicio, hipnosis, relajación, desensibilización sistemática, psicoeducación, etc.) parecen promisorias para el manejo de los efectos adversos de la quimioterapia antineoplásica; sin embargo, la calidad de los ensayos clínicos en general es baja lo que hace difícil arrojar conclusiones acerca de su efectividad.

## REFERENCIAS

1. Jankovic M, Spinetta J, Martins A, et al. Non-conventional therapies in childhood cancer: Guidelines for distinguishing non-harmful from harmful therapies. *Ped Blood Cancer* 2004;42:106-8.
2. Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: A systematic review of clinical trials. *Jour Clin Oncol* 2006;24(1):136-140.
3. Metz JM. Alternative medicine and the cancer patient: An overview. *Med Ped Oncol* 2000;34:20-26.
4. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: A systematic review. *Cancer* 1998;83:77-82.
5. Kelly KM. Bringing evidence to complementary and alternative medicine in children with cancer: Focus on nutrition-related therapies. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:490-93.
6. Kelly KM. Complementary and alternative medicines for use in supportive care in pediatric cancer. *Support Care Cancer* 2007;15:457-60.
7. Bishop FL, Prescott P, Saville J, et al. Prevalence of complementary medicine use in pediatric cancer: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125(4):768-76.
8. Straus SE, Chesney MA. In defense of NCCAM. *Science* 2006;313:303-304.
9. Martell D, Bussieres JF, Theoret Y, et al. Use of alternative and complementary therapies in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:660-668.
10. Bold J, Leis A. Unconventional therapy use among children with cancer in Saskatchewan. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001;18(1):16-25.
11. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and the other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009;113(23):5927-5937.
12. Neuhouser ML, Patterson RE, Schwartz SM, et al. Use of alternative medicine by children with cancer in Washington state. *Prev Med* 2001;33(5):347-354.
13. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2505-2514.
14. Doyle C, Kushi LH, Byers T, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323-353.
15. National Cancer Institute: Eating hints for cancer patients: Before, during and after treatment. Washington, DC. US Department of Health and Human Services, 2006.
16. Barr R. Complementary and alternative medicines, dietary manipulation and vitamin supplementation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:498.
17. Weitzman S. Complementary and alternative (CAM) dietary therapies for cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:494-497.
18. Brown JK, Biers T, Doyle C et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society Guide for informed choices. *CA AL*, Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Sist Pharm* 2000;57:1221-1230.
19. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(4):665-673.
20. Rot M, Lin J, Kim M, Moody K. Pediatric oncologists' views toward the use of complementary and alternative medicine in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(3):177-82.
21. Fernandez CV, Stutzer CA, Ma William L, et al. Alternative and complementary therapy use in pediatric oncology patients in British Columbia: Prevalence and reasons for use and non-use. *J Clin Oncol* 1998;16:1279-1286.
22. Gerson CR, Serrano OA, Villalobos PA. Complementary and alternative medicine (CAM) in Mexican patients with cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8(3):200-7.
23. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States – Prevalence, costs and patterns of use. *New Engl Jour Med* 1993;328(4):246-52.
24. Dy GK, Bekele L, Hanson LJ, et al. Complementary and alternative medicine use by patients enrolled onto phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4758-4763.
25. Lofth-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5618-5629.

# Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial con diseminación extraneural. Reporte de un caso

## *Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor with Extraneural Dissemination. Case Report*

Sandra Flor Páez-Aguirre.<sup>1</sup> Ana Tricia Archundia-González.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

El tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) del sistema nervioso central es un tumor de comportamiento agresivo, conocido por su alta frecuencia de diseminación leptomeníngea; sin embargo, la diseminación extraneural es rara. Cuando ésta ocurre los sitios más frecuentemente afectados son hueso, pulmón, médula ósea y ganglios linfáticos. Se presenta el caso de un preescolar masculino con un TNEP de localización temporo-parietal izquierda, evolución clínica rápidamente progresiva a la muerte y diseminación extraneural ganglionar mediastinal.

**Palabras clave:** Tumor neuroectodérmico primitivo, supratentorial, diseminación extraneural, México.

### ▷ ABSTRACT

*Primitive neuroectodermal tumor of the central nervous system is an aggressive tumor; leptomeningeal seeding is common but extraneural metastases are rare. When these occur the most common sites are bone, lung, bone marrow, and lymph nodes. This is a report of a boy with a supratentorial PNET and extraneural metastasis.*

**Keywords:** *Supratentorial primitive neuroectodermal tumor, extraneural dissemination, Mexico.*

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Pediátrica. Jefe de Sección Médica. CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

<sup>2</sup>Servicio de Radiología e Imagen.

*Correspondencia:* Dra. Sandra Flor Páez Aguirre. Av. Félix Cuevas 540. Col. Del Valle. Del. Benito Juárez. México, D.F. Teléfono: 5200 5003 Ext. 14338. Teléfono celular: 04455 5409 9882. *Correo electrónico:* sandra\_fpa@hotmail.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

El término de tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) designa a un grupo de tumores morfológicamente similares pero con un patrón distinto de diferenciación,<sup>1</sup> que se originan en sitios intracraneales o periféricos del sistema nervioso central. Son tumores de células pequeñas, redondas y azules que se presentan casi exclusivamente en niños, tienen un curso clínico agresivo<sup>2</sup> y son clasificados como grado IV según la Organización Mundial de la Salud.<sup>1,3</sup>

En 1973 Hart y Earle definieron al TNEP del cerebro como una entidad clínica y patológica diferente.<sup>4</sup>

Los TNEP supratentoriales comprenden del 2% al 3% de los tumores primarios del sistema nervioso central en niños, ocurren predominantemente en la primera década de la vida (su incidencia es máxima entre el nacimiento y los cinco años de edad), la relación hombre:mujer es casi de 1, tienen predilección por los lóbulos cerebrales, siendo los lóbulos frontal y temporal los más frecuentemente afectados.<sup>5</sup>

La extensión tumoral regional y local amplia es común;<sup>6</sup> estos tumores son capaces de diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo. La incidencia de enfermedad leptomeníngea difusa o subaracnoidea espinal al diagnóstico puede alcanzar 30%<sup>7-9</sup> aunque algunos estudios la reportan alrededor de 9%.<sup>7,10,11</sup>

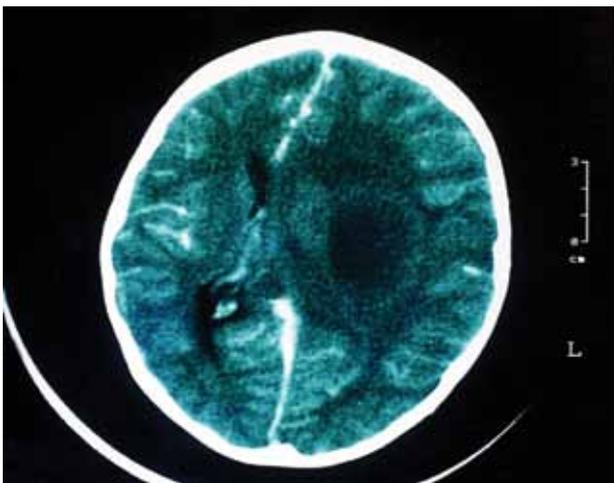
Las metástasis sistémicas no han sido frecuentemente notificadas, pero cuando se presentan los principales sitios de afección son hueso, pulmón, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos.<sup>12-17</sup>

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Preescolar masculino de cuatro años, abuela paterna fallecida por cáncer de mama. Se presenta con un cuadro de tres meses de evolución caracterizado por ataque al estado general, cefalea, vómitos, crisis parciales motoras de miembro pélvico derecho con generalización secundaria, hemiparesia derecha, imposibilidad para la marcha, dificultad para articular palabras, bradilalia, bradipsiquia, desorientación y desconcentración, tono muscular de hemicuerpo derecho disminuido, edema de papila bilateral, reflejos de estiramiento miotático exaltados, clonus derecho inagotable, Babinsky positivo. La tomografía computada de cráneo mostró un tumor parieto-occipital izquierdo (**Figura 1**). Se realiza resección tumoral del 40% (**Figura 2**), con diagnóstico histopatológico de TNEP. Citología de líquido cefalorraquídeo, mielografía y radiografía simple de tórax negativas. Recibe radioterapia 35 Gy a todo el cráneo y 20 más al lecho tumoral con cobalto 60. Posteriormente quimioterapia sistémica carboplatino-etopósido por cuatro ciclos. Durante

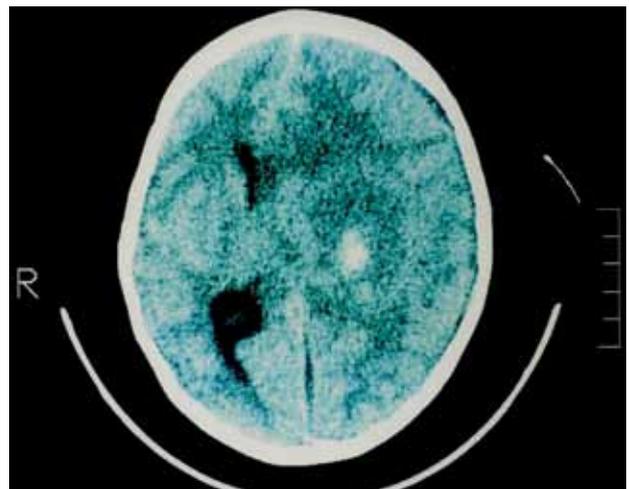
**Figura 1.**

TAC de cráneo preoperatoria en fase de contraste endovenoso. Imagen hipodensa, heterogénea de 8 x 10 cm, que infiltra los lóbulos temporal, frontal y parietal izquierdos, produce efecto de masa (desplazamiento de la línea media y elementos vasculares y ventriculares); edema perilesional, reforzamiento moderado anular con centro hipodenso sugestivo de necrosis.



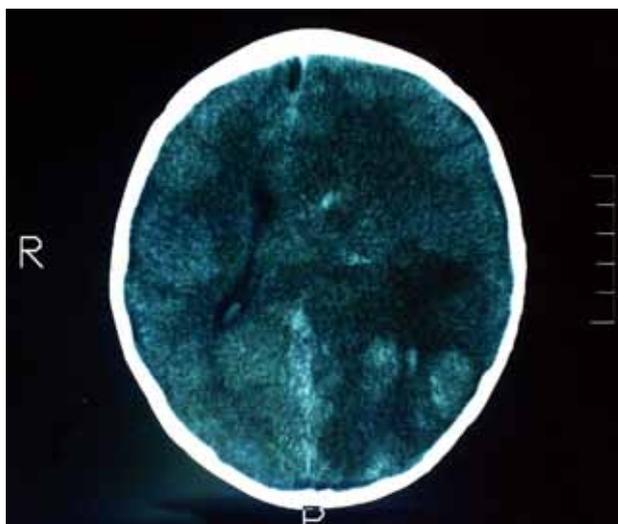
**Figura 2.**

TAC de cráneo posoperatoria en fase de contraste endovenoso. Tumor residual de 5 x 3 cm, con centro hiperdenso (sangrado activo) y halo hipodenso que mantiene el edema perilesional y desplazamiento de la línea media.



**Figura 3.**

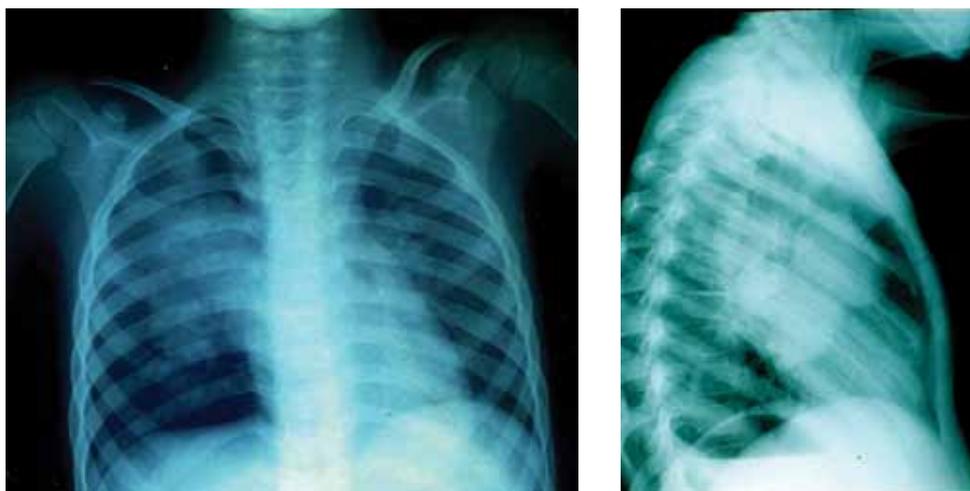
TAC de cráneo simple. Imagen parieto-occipital izquierda, bordes regulares, bien definidos, hiperdensa, homogénea de 3.5 x 2.5 cm con halo hipodenso (edema) que se extiende hacia la línea media con densidad de 42.6 a 59.5 UH sugestivas de metástasis y datos de sangrado activo.



este lapso evoluciona con mejoría; control de las crisis motoras, recuperación de la movilidad de hemicuerpo derecho y de la marcha, así como de las funciones mentales superiores.

**Figura 4.**

Radiografía simple de tórax posteroanterior: Imágenes lobuladas y desplazamiento de la trama vascular compatible con conglomerado ganglionar bilateral de predominio derecho (flechas negras). Lateral: conglomerado ganglionar mediastinal (punta de flecha).



Súbitamente experimenta ataque al estado general, cefalea universal, vómitos, irritabilidad y somnolencia que motivan el ingreso a urgencias donde se toma tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo; presenta deterioro neurológico rápidamente progresivo y paro cardiaco irreversible. La radiografía de tórax a su ingreso muestra una lesión mediastinal de la cual se toma biopsia posmortem (**Figuras 3 a 5**).

## ▷ DISCUSIÓN

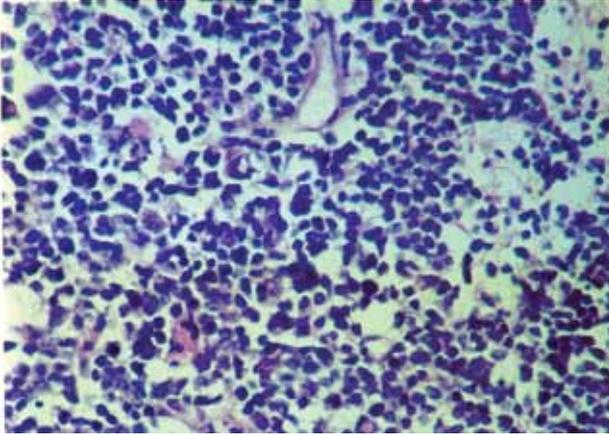
Los tumores cerebrales son las neoplasias sólidas más comunes en los niños y la principal causa de muerte relacionada con cáncer, siendo el meduloblastoma, ependimoma, TNEP supratentorial y astrocitoma pilocítico los tipos más prevalentes.<sup>18</sup>

Los TNEP supratentoriales (TNEPs) son tumores raros del sistema nervioso central de origen embrionario que pueden presentarse en niños y adultos. Su tratamiento en todos los grupos de edad se ha basado en el manejo del meduloblastoma, incluyendo resección quirúrgica lo más amplia posible seguida de radiación craneoespinal y quimioterapia sistémica; sin embargo, los TNEPs no pineales pueden ser resistentes a algunos regímenes de quimioterapia por lo que actualmente debe reconsiderarse el esquema a utilizar e investigar otros esquemas alternativos.<sup>19</sup>

Dosis bajas de radioterapia y esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida-carboplatino-etopósido) pueden

**Figura 5.**

Microfotografía (HE). Se observan células neoplásicas con escaso pleomorfismo, mitosis atípicas y zonas de necrosis, idénticas a la del tumor primario y compatible con TNEP.



ser una opción de tratamiento para tumores embrionarios no metastásicos al diagnóstico.<sup>20</sup>

Actualmente se propone que los TNEPs sean tratados con radioterapia craneoespinal adaptada al riesgo con sobredosis al tumor primario y altas dosis de quimioterapia con rescate con células tallo.<sup>21-23</sup>

La recurrencia local es el patrón de falla más común.<sup>24</sup>

Los niños que desarrollan recurrencia después de la radioterapia craneoespinal tienen una mala evolución, y actualmente regímenes mieloablativos basados en tiotepa con rescate de células tallo se están utilizando con resultados variables.<sup>25,26</sup>

El impacto pronóstico de las características patológicas y genéticas del TNEPs no ha sido completamente investigado, sin embargo se ha visto que características anaplásicas y/o de células grandes, amplificación de MYCN o MYCC, polisomías de comosomas 2 y 8 se asocian a disminución de la supervivencia.<sup>27</sup>

## ▷ CONCLUSIÓN

El TNEPs es una neoplasia con un curso clínico agresivo y una alta propensión a la diseminación leptomeníngea. Las metástasis sistémicas no se reportan frecuentemente; cuando se presentan se asocian a enfermedad leptomeníngea previa y a desenlace casi siempre fatal. Los sitios más frecuentemente afectados son hueso, pulmón, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. En el caso descrito se documentó por biopsia posmortem la presencia de metástasis ganglionar del tumor neuroectodérmico primitivo primario supratentorial.

## REFERENCIAS

1. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt DM, et al. A review of changes introduced by the World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system, 4<sup>th</sup> edition. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:993-1007.
2. Becker LE, Hinton D. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Hum Pathol* 1983;14:538-550.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
4. Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973;32:890.
5. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Sixth edition. Lippincott-Raven. Philadelphia-New York. 2011.
6. Tomita T, McLone DG, Yasve M. Cerebral primitive neuroectodermal tumors in childhood. *J Neurooncol* 1988;6:233-243.
7. Parker JP, Mortara RH, McCloskey JJ. Biologic behavior of the primitive neuroectodermal tumor: significant supratentorial childhood gliomas. *Surg Neurol* 1975; 4:383-388.
8. Duffner PK, Cohen ME, Heffner RR. Primitive neuroectodermal tumor of childhood: an approach to therapy. *J Neurosurg* 1981;55:376-381.
9. Ganti SR, Silver AJ, Diefenbach P, et al. Computed tomography of primitive neuroectodermal tumors. *Am J Neuroradiol* 1983;4:819-821.
10. Geyer RJ, Zeltzer PM, Boyett JM. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1607-1615.
11. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer P. Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:1-7.
12. Jennings MT, Slatkin N, D'Angelo M. Neoplastic meningitis as the presentation of occult primitive neuroectodermal tumors. *J Child Neurol* 1993;8(4):306-12.
13. Gyepes MT. Extracranial metastases from central nervous system tumors in children and adolescents. *Radiology* 1966;8:55-63.
14. Smith DR. Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1969;31:50-58.
15. Campbell AN. Extracranial metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. *Cancer* 1984;53:974-981.
16. Hoffman HT. Extraneural metastases of central nervous system tumors. *Cancer* 1985;56:1778-1782.
17. Paulino AC. Long-term survival in a child with extraneural metastasis from medulloblastoma treated with chemo-radiotherapy. *Med Ped Oncol* 2003;40(6):396-397.
18. Dubuc AM, Northcott PA, Mack S, et al. The genetics of pediatric brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(3):215-223.
19. Biswas S, Burke A, Cheria S, et al. Non-pineal supratentorial primitive neuro-ectodermal tumors (sPNET) in teenagers and young adults: Time to reconsider cisplatin based chemotherapy after cranio-spinal irradiation? *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):796-803.
20. Yasuda K, Taguchi H, Sawamura Y, et al. Low-dose craniospinal irradiation and ifosfamide, cisplatin and etoposide for non-metastatic embryonal tumors in the central nervous system. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(7):486-492.
21. Chintagumpala M, Hassal T, Palmer S, et al. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro Oncol* 2009;11(1):33-40.
22. Taylor RE, Donachie PH, Weston CL, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome for patients with supratentorial primitive neuro-ectodermal tumors entered into the SIOP/UKCCSG PNET 3 study. *Radiother Oncol* 2009;92(1):83-88.
23. Kim SY, Sung KW, Hah JO, et al. Reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Korean J Hematol* 2010;45(2):120-126.
24. McBride SM, Daganzo SM, Banerjee A, et al. Radiation is an important component of multimodality therapy for pediatric non-pineal supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1319-1323.
25. Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer* 2009;115(13):2956-2963.

26. Pizer B, Donachie PH, Robinson K, et al. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: Results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study. *Eur J Cancer* 2011;45(2):120-126.
27. Behad A, Perry A. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: a clinicopathologic and genetic study of 33 cases. *Brain Pathol* 2010;20(2):441-450.

# Tumor pélvico asociado a incremento del CA125 por neoplasia benigna. Presentación de un caso resuelto por vía laparoscópica

## *Pelvic Mass Associated with Raised CA-125 for benign mass. Case Presentation Approach by Laparoscopic Surgery*

Efraín A. Medina-Villaseñor,<sup>1</sup> Ismael Quezada-Adame,<sup>2</sup> Pedro Antonio Oliver-Parra,<sup>3</sup> Juan Luis Aboites-Lucero,<sup>4</sup> Elvia Neyra-Ortíz,<sup>3</sup> Jorge Armando Pérez-Castro,<sup>5</sup> Mauricio Rosario-Cruz.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

La elevación del CA125 asociado a la presencia de una masa pélvica es altamente sugestiva de cáncer de ovario. Sin embargo, otras condiciones benignas pueden estar asociadas con la presencia de una masa pélvica e incremento de este marcador tumoral.

Presentamos el caso de una mujer de 30 años con masa pélvica dependiente de anexo derecho. El estudio de ultrasonografía (USG) y la resonancia magnética (RM) revelaban una lesión quística de anexo derecho, con CA125: 525 U/mL. La paciente fue sometida a cirugía laparoscópica, con hallazgos de tumor de ovario derecho, de 8 cm, sin evidencia de malignidad. Se realiza cistectomía laparoscópica de quiste de ovario derecho. En el posoperatorio se evidenció disminución del marcador tumoral CA125. El reporte de patología confirmó quiste endometriode benigno.

### ▷ ABSTRACT

CA-125 elevation associated with the presence of a pelvic mass is highly suggestive of ovarian cancer. However, other benign conditions may be associated with the presence of a pelvic mass and increased CA-125.

We present the case of a 30 year-old woman with a pelvic mass dependent of the right adnexa. Both Doppler examination and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a right cystic mass. CA-125 was markedly elevated at 525 U/ml. The patient underwent laparoscopic surgery, in which an 8 cm right ovarian tumor without evidence of malignancy was found. Laparoscopic right ovarian cystectomy was performed. CA-125 level was measured postoperatively and it had declined to normal levels. Histology revealed an endometriotic cyst.

CA-125 is a nonspecific tumor marker that can be raised by benign or malignant conditions; false positives must be taken into account. Currently, benign ovarian tumors can be approached laparoscopically, but CA-125 in conjunction with other studies

1Cirugía Oncológica-Laparoscopia, Hospital Ángeles Metropolitano. Director Médico Centro Oncológico Betania.

2Cirugía General- Laparoscopia, Hospital Ángeles Metropolitano. Jefe Cirugía Mínima Invasión, Centro Oncológico Betania.

3Servicio de Urgencias Médicas, Centro Oncológico Betania.

4Ginecólogo Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano.

5Patólogo Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano.

6Anestesiólogo Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano. Jefe de Anestesiología Centro Oncológico Betania.

Correspondencia: Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Hospital Ángeles Metropolitano. Tlacotalpan No. 59, Torre Diamante, Consultorio 735. Col. Roma Sur, 06760, México, DF. Teléfonos: 5858 4039/5855 5533. Página web: [www.oncologibetania.com](http://www.oncologibetania.com) Correo electrónico: [efra73@hotmail.com](mailto:efra73@hotmail.com)

El CA125 es un marcador tumoral inespecífico que puede elevarse por patologías benignas o malignas y puede haber los falsos positivos. Actualmente los tumores benignos de ovario pueden abordarse por vía laparoscópica, pero se debe tomar en cuenta el CA125 en conjunto con otros estudios como USG, tomografía y RM para descartar malignidad.

**Palabras clave:** Quiste de ovario, cáncer de ovario, CA125, cirugía laparoscópica, endometrioma, México.

*such as ultrasound, computed tomography and MRI should be taken into consideration to rule out malignancy.*

**Keywords:** Ovarian cysts, ovarian cancer, CA-125, laparoscopic surgery, ovarian endometrioma, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

La presencia de una masa pélvica es uno de los hallazgos más frecuentes en la práctica clínica ginecológica. Debido a la gran variedad histológica de estas tumoraciones y a su presencia en cualquier etapa de la vida, se dificulta el diagnóstico de benignidad o malignidad. La elevación del marcador tumoral CA125 en presencia de alguna masa pélvica, es altamente sospechosa de carcinoma de ovario. Sin embargo, existen diversas condiciones benignas que pueden confundir estos hallazgos, especialmente en mujeres premenopáusicas.<sup>1,2</sup> Los tumores benignos de ovario, pueden presentar ligera elevación del CA125, pero los valores por arriba de 200 U/mL hacen sospechar malignidad, con una sensibilidad del 79% y especificidad del 97%.<sup>3,4</sup> Presentamos el caso de una mujer de 30 años con tumor pélvico asociado a incremento del CA125 por neoplasia benigna, el cual fue resuelto por vía laparoscópica. Se analizan la importancia del CA125 en la evaluación de neoplasias pélvicas, así como la utilidad del abordaje laparoscópico en tumores de ovario benignos.

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

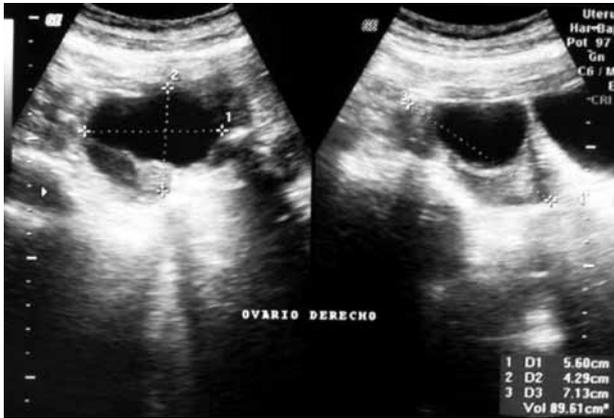
Mujer de 30 años de edad, eumenorreica, nuligesta, vida sexual activa desde los 20 años, utilizando preservativo como método de planificación familiar, último Papanicolaou y colposcopia a los 29 años, negativos para cáncer. No refiere ningún otro antecedente de importancia. Acude a nuestra unidad por cuadro de seis meses de evolución, caracterizado por la presencia de dolor pélvico de mediana intensidad, dismenorrea, sin otros síntomas ginecológicos o urinarios asociados. En la exploración ginecológica bimanual se encontró una masa pélvica dependiente de anexo derecho. El ultrasonido demostró una lesión quística en

ovario derecho, diámetro máximo de 7.5 cm, con paredes finas y regulares, de contenido anecoico (**Figura 1**). El CA125 se encontró elevado en 525 U/mL (normal <35 U/mL), los restantes marcadores tumorales fueron normales (antígeno carcinoembrionario [ACE], alfa fetoproteína [AFP], gonadotropina coriónica humana [HCG]). La resonancia magnética (RM) reveló una lesión quística de 8 cm de pared lisa y regular en anexo derecho, sin implantes peritoneales, ascitis, adenopatías ni metástasis hepáticas (**Figura 2**). La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía Oncológica y se programó para cirugía por tumor de anexo, a descartar cáncer de ovario en etapa temprana.

La paciente se sometió a cirugía laparoscópica, utilizando dos puertos de 5 mm y un puerto umbilical de 10 mm, con lente óptico de 5 mm de cero grados, manteniendo una presión intraabdominal de 12 mmHg, con monitorización con capnógrafo. Se encontró un tumor en anexo derecho, de 8 cm de diámetro mayor, con cápsula intacta, sin papilas superficiales, implantes peritoneales o ascitis; asimismo un quiste paratubario derecho de aproximadamente 2 cm. El ovario izquierdo y resto de órganos pélvicos se encontraron dentro de la normalidad (**Figura 3**). Se realizó cistectomía de quiste de ovario derecho por laparoscopia con preservación de parénquima ovárico, utilizando pinza bipolar para el control hemostático del sitio quirúrgico, se aspiró el contenido del quiste obteniendo material “achocolatado”, se retiró la pieza quirúrgica con endobolsa (**Figura 4**). El estudio transoperatorio fue de quiste endometriósico (benigno). El procedimiento quirúrgico se completó sin ningún incidente o accidente. La paciente presentó disminución del CA125 en el posoperatorio y fue egresada 24 horas después de la cirugía, en buenas condiciones generales. El

**Figura 1.**

-Ultrasonido pélvico. Quiste de ovario derecho.



reporte de patología descartó malignidad, correspondió a un tumor de ovario, con la cápsula rota y vacía de un quiste uniloculado, de aspecto fibroso, color gris, dimensión de 7 x 7 x 0.4 cm, el interior con áreas herrumbrosas adheridas y fácilmente desprendibles, sin áreas papilares o sólidas (**Figura 5**). Los hallazgos microscópicos reportaron una pared formada por densas fibras, epitelio endometrial en la cara interna rodeada de escaso estroma endometrial, con material heterogéneo eosinofílico con eritrocitos y hemosiderina adherida, sin presencia de atipias. El diagnóstico de patología definitiva fue quiste endometriode (endometriósico) benigno (**Figura 6**).

## ▷ DISCUSIÓN

El antígeno CA125, descrito por primera vez en 1981, es una glucoproteína de alto peso molecular (200 kDa), codificada por el gen MUC16 ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 en la posición 13.2, con un valor de referencia de 35-60 U/mL.<sup>4,5</sup> Es sintetizada en los epitelios derivados de la cavidad celómica y por tanto no es un antígeno tumoral específico, ya que se puede encontrar elevado tanto en procesos benignos como malignos del tejido donde se origina.<sup>2,6,7</sup> El CA125 puede ser detectado y cuantificado en sangre así como fluidos biológicos gracias a su capacidad antigénica con técnicas de inmunoensayo, con la utilización de anticuerpos monoclonales.<sup>8</sup> El CA125 se sintetiza en el epitelio celómico y por tanto se puede encontrar en estructuras tan variadas como el mesotelio de la pleura y del peritoneo, el miocardio, el pericardio o el epitelio mülleriano como son el de la trompa de Falopio, endocérnix, ovario y fondo vaginal.<sup>3,9,10</sup>

**Figura 2.**

Resonancia magnética. Lesión quística de anexo derecho.



El CA125 es un marcador excelente para las neoplasias epiteliales ováricas, se encuentra elevado en más del 85% de las pacientes con carcinomas activos. Estudios comparativos de los marcadores CA125, CA19-9 y ACE han indicado la clara superioridad del CA125, como el mejor marcador tumoral para los tumores epiteliales.<sup>11,12</sup> El CA125, un marcador que también se eleva en la mayoría de los adenocarcinomas, es de gran utilidad en la evaluación y tratamiento de enfermos con carcinoma de ovario. Actualmente su mayor utilidad radica en el seguimiento de las pacientes con carcinoma de ovario, tras haber remitido clínicamente la neoplasia posterior a recibir quimioterapia. También es útil en el diagnóstico diferencial de otros tipos de cáncer del tracto digestivo.<sup>3,6,13</sup> Sin embargo, sin otros procedimientos diagnósticos, la utilización exclusiva del CA125 en el

**Figura 3.**

Hallazgos laparoscópicos. Tumor de anexo derecho.



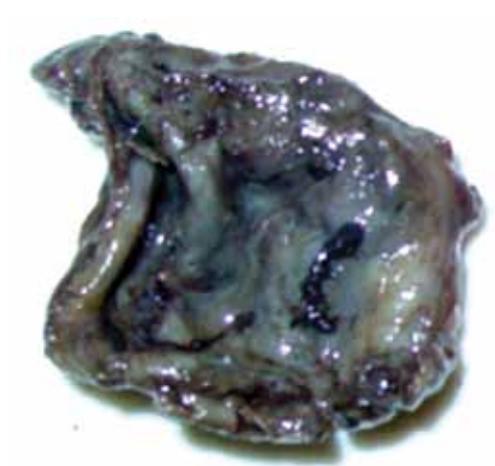
**Figura 4.**

Cistectomía de quiste de ovario derecho por laparoscopia.



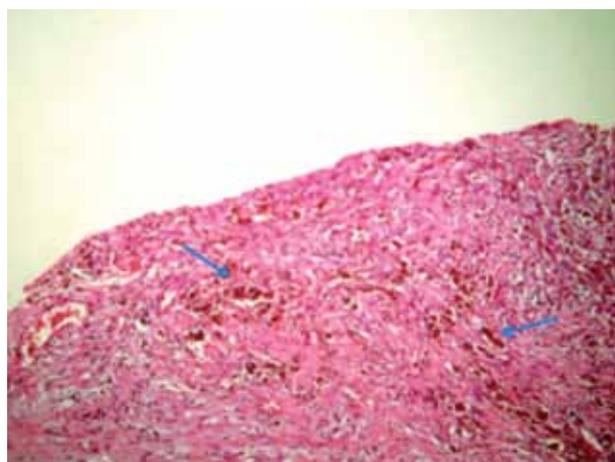
**Figura 5.**

Hallazgo macroscópico. Quiste de ovario uniloculado, capsula rota y vacía.



**Figura 6.**

Pared de endometrioma, se observan abundantes hemosiderófagos.



screening del carcinoma de ovario es poco útil.<sup>2</sup> La causa que origina la elevación del CA125 como marcador, es la lesión difusa de las células mesoteliales.<sup>14</sup> La elevación en la valoración de una paciente con cáncer de ovario difiere según el momento en que se haya tomado: a) screening; b) diagnóstico diferencial; c) monitorización de la respuesta, y d) seguimiento.<sup>15</sup>

El evento clínico-patológico que se quiere evidenciar con la determinación del CA125 en el screening del cáncer de ovario, es diagnosticar un tumor en mujeres que desconocen tener la enfermedad. Existen ciertos parámetros de sospecha de malignidad para referencia a un centro oncológico (**Tabla 1**).<sup>12,16,17</sup>

Por otro lado, existen múltiples patologías benignas que condicionan elevación del CA125 (**Tabla 2**).<sup>10,18-20</sup>

Se debe considerar que en ciertos procesos fisiológicos del endometrio, como ocurre en el primer trimestre del embarazo y en el posparto, incluso la menstruación y la endometriosis, puede existir elevación del CA125. La menopausia es otro factor importante asociado con incremento de las concentraciones de CA125.<sup>21,22</sup> Desde el punto de vista práctico, parece que la diferencia entre premenopáusicas y menopáusicas mejora la interpretación de las concentraciones aumentadas de CA125. Todas las pacientes premenopáusicas con concentraciones de hasta 35 U/mL presentan tumoraciones benignas, mientras que más del 80% de las pacientes menopáusicas con valores por encima de 35 U/mL presentan tumoraciones malignas. Por otro lado, existe un número importante de pacientes que cursan con cáncer de ovario en estadio I,

**Tabla 1.**

Criterios de referencia a oncología en masas pélvicas. Criterios de la ACOG Modificados por la Clínica Mayo.<sup>12,16,17</sup>

Premenopáusicas (< 50 años)	Posmenopáusicas (> 50 años)
CA125 > 50 U/mL	CA125 > 35 U/mL
Ascitis	Ascitis
Evidencia de metástasis abdominal o a distancia	Evidencia de metástasis abdominal o a distancia

en quienes las cifras de este marcador pueden encontrarse normales.<sup>3,22</sup>

Los procesos patológicos del hígado incluyen diversas enfermedades que cursan con gran elevación del CA125; tal es el caso de enfermos con cirrosis sin ascitis, hepatitis vírica, granulomatosis hepática y hepatitis crónica alcohólica. En presencia de cirrosis con ascitis, el CA125 se encuentra más elevado que en el resto de las patologías mencionadas.<sup>10,18-23</sup>

La frecuencia de falsos positivos y falsos negativos limita el uso de este marcador como método único de screening para el carcinoma de ovario, pero su especificidad aumenta cuando se asocia con otras pruebas diagnósticas como la ecografía, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Existen otras situaciones que originan falsos positivos y falsos negativos del marcador CA125 en cáncer de ovario. Por ejemplo en las primeras semanas tras la laparotomía, este marcador puede estar elevado sin presencia de enfermedad neoplásica. También puede haber una elevación en las cifras de este marcador en pacientes con tumor residual mínimo, debido a un incremento de ciertos factores (como factor de crecimiento transformante [TGF] beta, factor de crecimiento epidérmico [EGF] y factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF]), ya que algunos de ellos -al igual que los corticoides- inhiben cierto paso de la ruta bioquímica de la síntesis del CA125. Otros factores y citocinas (TGF-alfa, factor de necrosis tumoral [TNF] alfa, interleucina [IL] 1) pueden elevar la expresión de este marcador.<sup>22-24</sup>

La determinación del CA125 podría ser útil en el diagnóstico diferencial de los tumores con diseminación peritoneal o abdominal de primario desconocido, ya que su elevación podría inclinar la balanza hacia el diagnóstico de un carcinoma de ovario. Sin embargo, existen muchas neoplasias malignas que cursan con la elevación del CA125<sup>19,20,25,26</sup> (Tabla 3). Es demasiado raro que en estadios avanzados de cáncer de ovario se obtengan rangos bajos del CA125.<sup>27</sup>

Otra utilidad potencial del CA125 es la monitorización de la respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados

**Tabla 2.**

Procesos benignos que pueden cursar con elevación del CA125.<sup>10,18-20</sup>

Causas ginecológicas	Causas abdominales	Causas pulmonares y cardiacas	Otras causas
Salpingitis aguda	Cirrosis	Tuberculosis	Insuficiencia renal
Endometriosis	Cirrosis con ascitis	Derrame pericárdico	Colagenosis (lupus eritematoso y Sjögren)
Mioma uterino	Pancreatitis aguda	Sarcoidosis y silicosis	
Tumores benignos de ovario	Hepatitis crónica activa	Aspergilosis pulmonar	
Salpingitis crónica	Pancreatitis crónica	Derrame pleural	
Menstruación	Hepatitis crónica alcohólica		
Embarazo (primer trimestre)	Granulomatosis hepática		
Absceso tuboovárico	Cirugía abdominal (tres primeros meses)		
Quistes ováricos serosos y mucinosos benignos	Sangrado intraabdominal		
Síndrome de Meigs	Colitis, diverticulitis		

(IIB-IV). Si el nivel del marcador CA125 está por encima de 70 U/mL antes del tercer ciclo, el pronóstico es malo, mientras que la reducción de éste por debajo de 35 U/mL durante el mismo ciclo es de buen pronóstico para la paciente.<sup>22,28</sup>

Existen otras condiciones donde también puede haber elevación del CA125, como es el uso de ciertos medicamentos (Taxol). Otras condiciones asociadas son la ruptura traumática o quirúrgica del peritoneo como ocurre en la diálisis o procedimientos quirúrgicos abdominales donde se ha visto elevación de este marcador sin la presencia de una neoplasia.<sup>22,29,30</sup>

La determinación del CA125 en el seguimiento de una paciente con carcinoma de ovario es detectar precozmente una recurrencia, bien tras el tratamiento adyuvante en aquellas con carcinoma de ovario en estadios iniciales o tras la remisión completa en pacientes con enfermedad avanzada. La elevación del CA125 en el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario, establece el diagnóstico de recurrencia.<sup>15,19,28,31</sup>

**Tabla 3.**Patologías malignas que cursan con elevación del CA125.<sup>19,20,25,26</sup>

Patología
Carcinoma de ovario
Carcinoma de endometrio
Carcinoma de mama
Carcinoma de cérvix (fundamentalmente adenocarcinoma)
Carcinoma de colon y recto
Carcinoma de páncreas
Carcinoma de pulmón (todos los tipos)
Carcinoma de hígado
Carcinoma de estómago
Carcinoma de vías biliares
Carcinoma de riñón
Carcinoma de uretra
Carcinoma de esófago
Melanoma
Leiomiomasarcoma
Linfoma

La clasificación preoperatoria de las pacientes con tumoraciones ováricas y en particular la discriminación entre lesiones malignas y benignas, es importante para el óptimo manejo de estos casos. La mayoría es de naturaleza benigna. Una minoría corresponde a tumores limítrofes o borderline y lesiones malignas invasivas.<sup>15,31</sup>

Cuando en la evaluación clínica, el marcador CA125 y el estudio ultrasonográfico resultan negativos para lesión maligna, el referente estándar es la vía laparoscópica, incluso para los quistes de gran tamaño.<sup>32</sup> En mujeres en edad reproductiva, el procedimiento es la enucleación del quiste y extracción en endobolsa. En mujeres premenopáusicas y menopáusicas -dado que existe mayor riesgo para lesiones malignas- es preferible realizar una ooforectomía o anexectomía y extracción en endobolsa con la finalidad de evitar el escape de células a la cavidad peritoneal.<sup>33</sup>

Muchos tumores benignos por el hecho de medir más de 10 cm de diámetro son intervenidos por laparotomía, pero actualmente el procedimiento se puede realizar por abordaje laparoscópico. En algunas ocasiones, cuando se emplea la vía laparoscópica puede haber ruptura de la cápsula y salida de material a la cavidad abdominal, con el riesgo de peritonitis química; se debe evitar el escape intraperitoneal del contenido del quiste.<sup>34</sup> Otra opción para el manejo de tumores benignos de ovario entre 7 y 15 cm de diámetro, es la minilaparotomía guiada laparoscópica.<sup>35</sup>

Cuando se evalúa la tumoración por la vía laparoscópica, se puede optar por la colocación de un trócar accesorio para colapsar la tumoración mediante una aguja por aspiración, evitando el escape del contenido. A continuación, se amplía la incisión de la fascia o la aponeurosis de una de las entradas laterales, completando a 3 cm, introduciendo una pinza de anillos o de Kocher de cirugía convencional; a través de la incisión ampliada, se pinza la pared del quiste por el punto de menor resistencia y se extrae fuera del abdomen. Se abre el quiste, terminando de retirar todo el contenido intraquístico, se procede a retirar la cápsula, se realiza hemostasia, afrontamiento y finalmente se retorna el ovario al interior del abdomen.<sup>35,36</sup>

Las tumoraciones limítrofes o malignas en estadio I son diagnosticadas principalmente en pacientes jóvenes, siendo a menudo descubiertas durante el intraoperatorio o en la histología definitiva.<sup>37</sup> Las principales preocupaciones en el abordaje laparoscópico del tumor limítrofe y del tumor de ovario en estadio inicial son: 1) el riesgo de un estadio inicial inadecuado, 2) diseminación intraperitoneal por escape de células, y 3) metástasis en el sitio del trócar.<sup>38</sup> La recurrencia se asocia a la rotura intraoperatoria del quiste. Con respecto a la diseminación peritoneal, el principal factor de riesgo parece ser el diagnóstico oculto de una lesión maligna o la realización de procedimientos inadecuados.<sup>32,39</sup>

En mujeres menores de 40 años que desean preservar la fertilidad con un tumor limítrofe o en estadio inicial de cáncer de ovario, es aceptable realizar lavado peritoneal, anexectomía del lado afectado, biopsia del ovario contralateral (en caso de lesión sospechosa), biopsia peritoneal múltiple, omentectomía, agregándose linfadenectomía pélvica y paraaórtica infrarrenal. Además se realizará apendicetomía en los casos de tumores mucinosos.<sup>40</sup> En mujeres de 49 años además se realizará histerectomía total y anexectomía bilateral. El desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva hace posible tratar los tumores limítrofes y malignos de ovario en estadio inicial, cumpliendo las guías y principios oncológicos establecidos en pacientes seleccionadas y con cirujanos experimentados, con conocimientos oncológicos y habilidades en laparoscopia avanzada.<sup>41</sup>

El presente caso corresponde a una mujer joven con un tumor pélvico (tumor de anexo) con hallazgos radiográficos de benignidad pero con elevación del CA125. El diagnóstico preoperatorio era de sospecha de malignidad, aunque el marcador podría haber estado elevado por otras patologías, incluyendo las benignas. El grupo oncológico decidió hacer un abordaje inicial por vía laparoscópica porque existía la posibilidad de una neoplasia benigna, la

cual se confirmó mediante los hallazgos laparoscópicos y el estudio histopatológico transoperatorio. El resultado quirúrgico fue aceptable con cicatrización mínima, menor dolor posoperatorio y estancia intrahospitalaria reducida.

Hasta el momento de la publicación se contraindica la cirugía laparoscópica en cáncer de ovario avanzado, debido a que debe realizarse una cirugía de citorreducción óptima que incluye: histerectomía total con salpingo-forectomía bilateral, omentectomía, disección ganglionar pélvica y retroperitoneal, lavado peritoneal, además de resección de todos los implantes metastásicos, con el fin de dejar menos de 1 cm de residuo tumoral. Lo anterior es una situación compleja que es difícil realizar por vía laparoscópica. Sin embargo, es posible la cirugía laparoscópica en etapas I, como parte de un protocolo de estudio en centros oncológicos con amplia experiencia en cirugía de mínima invasión aplicada a la Oncología Ginecológica (NCCN).<sup>42</sup>

## ▷ CONCLUSIÓN

El CA125 tiene una moderada sensibilidad diagnóstica como predictor de malignidad en tumores pélvicos. Un diagnóstico preoperatorio preciso de las tumoraciones pélvicas permitirá que las pacientes con estas neoplasias puedan ser referidas a un centro oncológico donde obtengan una correcta estadificación y se beneficien de cirugías citorreductoras óptimas que mejoren la supervivencia. En el caso de cualquier tumor de anexo, se deben solicitar los marcadores tumorales incluyendo CA125, AFP, GCH fracción beta (b-HCG), con el fin de descartar malignidad. En caso de tumor benigno las pacientes se pueden beneficiar de los abordaje por vía laparoscópica. Sin embargo, algunos datos sugieren que aunque varios parámetros clínicos y de laboratorio son útiles en la evaluación de las tumoraciones pélvicas, ninguna de las combinaciones de factores puede ser considerada cien por ciento precisa en la predicción de neoplasias malignas. Se concluye por lo tanto que el CA125 tiene una moderada eficacia diagnóstica como predictor de neoplasias benignas o malignas, cuando no se acompaña de otros métodos diagnósticos.

## REFERENCIAS

1. Shylasiree T, Howells R, Lim K, et al. Survival in ovarian cancer in Wales: Prior to introduction of all Wales guidelines. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1770-1776.
2. Jiménez-Lacave, Allende MM. Falsos negativos y positivos de los marcadores tumorales: sus limitaciones en la práctica clínica. *Aplicaciones clínicas al CA 125. Rev Clín Esp* 2001;201:715-717.
3. Vasilev S, Schlaerth J, Campeau J, Morrow C. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751-756.
4. Santos-Bolívar J, Perozo-Romero J, Reyna-Villasmil E, et al. Eficacia diagnóstica del ca-125 como predictor preoperatorio de malignidad en tumores pélvicos. *Gac Med Caracas* 2010;118:108-113.
5. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, et al. Prognostic importance of preoperative CA 125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics. Stage I epithelial ovarian cancer: An Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005;23:5938-5942.
6. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA 125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 3):274-281.
7. Jacobs IJ, Rivera H, Oram DH, Bast RC Jr. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72-3. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1120-1124.
8. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-1337.
9. Asher V, Hammond R, Duncan TJ. Pelvic mass associated with raised CA 125 for benign condition: a case report. *W J Surg Oncol* 2010;8:28. doi:10.1186/1477-7819-8-28.
10. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000;75:264-5.
11. Saraswathi A, Malati T. Clinical relevance of alphafetoprotein microheterogeneity in alphafetoprotein-secreting tumors. *Cancer Defect Prev* 1994;18:447-454.
12. Akdeniz N, Kuyumcuo-Lu U, Kale A, et al. Risk of malignancy index for adnexal masses. *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:178-180.
13. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-4057.
14. Bilgin T, Karabay A, Dolan E, Develio-Lu O. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: A series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:290-294.
15. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456-1466.
16. ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:237-239.
17. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41.
18. George SL. Statistical considerations and modeling of clinical utility of tumor markers. *Hematol Oncol Clin N Am* 1994;8:457-470.
19. Verheijen RHM, Von Mensdorff-Pouilly S, Van Kampt GJ, Kenemans P. CA-125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999;9:117-124.
20. DiBaise J, Donovan J. Markedly elevated CA-125 in hepatic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:159-161.
21. Berek JS. Berek and Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2007. 1671.
22. Welch DR, Rinker-Schaeffer CW. What defines a useful marker of metastasis in human cancer? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1351-353.
23. Kalantri Y, Naik G, Joshi SP, et al. Role of cancer antigen-125 from pleural and ascitic fluid samples in non malignant conditions. *Indian J Med Res* 2007;1:25-30.
24. Marth C, Zeimet AG, Widschwendter M, Daxenbichler. Regulation of CA-125 expression in cultured human carcinoma cells. *Int J Biol Markers* 1998;13:207-209.
25. Sturgeon CM. Tumor markers in gynaecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2807-2810.
26. Yec C, Ito K, Komatsu Y, Takagi H. Extremely high levels of CA 19-9 and CA 125 antigen in benign mucinous ovarian cystadenoma. *Gynecol Oncol* 1994;52:267-71.
27. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA 125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:267-277.
28. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, et al. CA-125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998;13:179-187.
29. Sessler R, Konyar H, Hasche G, Olbricht C. The haemodialysis patient with night sweats, ascites, and increased CA 125. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:175-177.
30. Paulsen T, Marth C, Kaern J, et al. Effects of paclitaxel on CA 125 serum levels in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000;76:326-330.
31. Duffy M, Bontier JM, Kulpa J, et al. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Marker guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679-691.
32. Bensaid C, Belda MAL, Metzger U, et al. Performance of laparoscopy in identifying malignant ovarian cysts. *Surg Endosc* 2006;20:1410-1414.

33. Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K, et al. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:74-82.
34. Nezhat CR, Kalyoncu S, Nezhat CH, et al. Laparoscopic management of ovarian dermoid cyst: ten years' experience. *JSLs* 1999;3:179-184.
35. FrezJP, Sepúlveda K, Catalán A, et al. Manejo laparoscópico de masa anexial compleja en mujeres de 50 años. *Rev Obstet Ginecol* 2006;1:163-170.
36. Figueroa V. Manejo laparoscópico de tumores de ovario. *Rev Per Ginecol Obstet* 2009;55:100-104.
37. Daral E, Tulpin L, Prugnolle H, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumor. *Surg Endosc* 2007;21:2039-2043.
38. Colomer AT, Jimenez AM, Barceló IB. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Min Inv Gynecol* 2008;15:414-419.
39. Manco A, Vignali M, Chiari S, et al. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004;94:387-392.
40. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, et al. Laparoscopic restaging of early stage invasive adnexal tumors: a ten years' experience. *Gynecol Oncol* 2004;94:624-629.
41. Tozzi R, Kohler C, Ferrara A, Schneider A. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2004;93:199-203.
42. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2011. Disponible en: <http://www.nccn.org>

# Sarcoma fibromixioide de región sacra. Reporte de caso

## *Fibromyxoid Sarcoma of the Sacral Region. Case Report*

Luis Cruz-Benítez,<sup>1</sup> Seir Alfonso Cortés-Cárdenas,<sup>2</sup> Miguel Arnoldo Farias-Alarcón,<sup>3</sup> Juan Alberto Tenorio-Torres,<sup>4</sup> Jorge Ramírez-Heredia,<sup>5</sup> Eliezer Conde-Vazquez.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El fibrosarcoma mixoide o tumor de Evans es un sarcoma agresivo de origen fibroblástico. Histológicamente contiene matriz mixoide

**Objetivo:** Informar un caso de fibrosarcoma mixoide de bajo grado y realizar una revisión bibliográfica del padecimiento.

**Descripción del caso:** Paciente masculino de 36 años edad, inicia hace 20 años con aumento de volumen en región lumbosacra derecha y dolor que aumenta con la movilización activa. Se realiza tomografía axial computarizada de región lumbar observándose tumoración lumbosacra derecha de 10 x 15 cm. Es intervenido quirúrgicamente fuera de nuestra unidad, realizándose resección amplia de tumoración con diagnóstico de sarcoma fibromixioide. Enviado a valoración para tratamiento adyuvante con radioterapia, se programa radioterapia (dosis total 66 Gy) pero el paciente no acude a su cita, siendo

### ▷ SUMMARY

**Introduction:** Myxoid fibrosarcoma or Evans' tumor is an aggressive sarcoma of fibroblastic origin. Histologically, it contains a myxoid matrix.

**Objective:** To report a case of a low-grade myxoid fibrosarcoma and to perform a bibliographic review of the condition.

**Case Description:** A 36 year-old male patient, whose disease started 20 years ago with enlargement of the right lumbosacral region and increased pain with active motion. Computed tomography (CT) showed a 10 x 15 cm right lumbosacral tumor. The patient underwent surgery at some other facility, where wide resection of the tumor was performed and fibromyxoid sarcoma diagnosis was made. The patient was sent to assessment for adjuvant radiotherapy and a 66 Gy total dose radiation therapy was scheduled; however, he did not attend the appointment and was subsequently assessed on November 11 2010 when a 35 x 40 cm, lobulated, exophytic tumor fixed to the lumbar spine was detected in the lumbosacral region. In November 2010, the

1Médico Residente 3er año. Cirugía Oncológica. CMN "20 de Noviembre".

ISSSTE.

2Médico Adscrito Servicio de Cirugía Oncológica. CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

3Coordinador de Servicios Modulares. CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

4Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos. CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

5Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica. CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

6Médico Residente 2º año. Patología. CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

*Correspondencia:* Luis Cruz Benítez. Servicio de Cirugía Oncológica, 2º piso Torre Consulta Externa; CMN "20 de Noviembre". ISSSTE. Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, C.P. 03100, Del. Benito Juárez, México, D.F. Teléfonos: 5200 3505, 5200 5003 Ext. 14444, 14450. Teléfono celular: 55 4135 2169. Correo electrónico: crubeluis@yahoo.com.mx, crubeluis@gmail.com

valorado posteriormente el 11 noviembre de 2010, cuando se detecta tumor de 35 x 40 cm en región lumbosacra, lobulado, exofítico, fijo a columna lumbar. En noviembre de 2010 se interviene quirúrgicamente realizándose resección amplia de la tumoración, denervación facetaria y rotación de colgajos. El reporte histopatológico refiere sarcoma fibromixoide con bordes quirúrgicos infiltrados por tumor; en la inmunohistoquímica se informa positividad a vimentina y actina muscular específica.

**Discusión:** El fibrosarcoma mixoide es una neoplasia maligna rara, con menos de 150 casos reportados a nivel mundial. De ahí el objetivo de dar a conocer este padecimiento, ya que por su inusual presentación puede dar lugar a confusión diagnóstica con otros sarcomas de partes blandas.

**Palabras clave:** Sarcoma fibromixoide, matriz de colágeno, resección amplia, vimentina positivo, México.

*patient underwent surgery consisting of wide resection of the tumor, facet denervation, and flaps rotation. The pathology report was fibromyxoid sarcoma with surgical margins infiltrated by the tumor. The immunohistochemical report stated the tumor was positive both to vimentin and muscle-specific action.*

**Discussion:** *Fibromyxoid sarcoma is a rare malignant neoplasm, with less than 150 cases reported worldwide. Hence, the purpose of reviewing this condition as its unusual presentation may lead to diagnostic confusion with other soft tissue sarcomas.*

**Keywords:** *Fibromyxoid sarcoma, collagen matrix, wide resection, vimentin positive, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son tumores malignos que se originan de tejidos blandos, hueso, piel u órganos internos. Los originados en partes blandas son en su gran mayoría benignos y 100 veces más comunes que los malignos. Debido a que hay más de 50 subtipos histológicos de sarcomas de partes blandas, su precisión diagnóstica es difícil.<sup>1</sup> En 2008 se documentó que 10 000 americanos fueron diagnosticados con esta neoplasia, de los cuales 3500 morirán por esta causa.<sup>2</sup> Este tipo de tumores se localiza en la profundidad de los tejidos blandos de extremidades inferiores, sobre todo el muslo. Se han visto en otras áreas como tórax, hombro, ingle y raramente interior del abdomen.<sup>3</sup> El sarcoma fibromixoide de bajo grado es una neoplasia de tejidos blandos recientemente descubierta y poco común. Fue reportado originalmente por Evans en 1987, quien describió 10 casos adicionales en 1993. Desde entonces algunos casos esporádicos han sido reportados. Anteriormente se creía que era una variante del histiocitoma fibroso maligno.<sup>4</sup> Tiene un comportamiento agresivo con una tasa alta de recurrencia local (33%) y metástasis (58%). Su incidencia es incierta. Se han documentado alrededor de 150 casos a nivel mundial con predominio en el sexo masculino y adultos jóvenes del grupo comprendido entre 25 y 46 años, aunque se ha presentado en sujetos mayores (56 años).<sup>5</sup>

Debido a la incidencia poco común de esta neoplasia, se describe un caso de localización en la región lumbosacra. Asimismo se realiza una revisión de la literatura internacional para conocer las características clínicas, histopatológicas y diagnósticas, así como las opciones terapéuticas existentes.

El objetivo de este artículo es describir un caso de sarcoma variedad fibromixoide de bajo grado presentado en un paciente masculino en una localización inusual, además de detallar las características clínico-patológicas y el manejo integral de esta neoplasia. Su incidencia es baja en nuestro país y en el mundo. Se realiza también una revisión exhaustiva de la literatura sobre el tema.

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 36 años edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Refiere iniciar hace 20 años con aumento de volumen en región lumbosacra derecha, asintomático hasta hace tres años cuando se agrega dolor en el área; el dolor aumentaba con la movilización activa, sin mejoría a la administración de analgésicos hasta hacerse incapacitante.

Posteriormente se acentúa el dolor en marzo de 2010, motivo de hospitalización. Se inicia protocolo de estudio, tomando tomografía axial computarizada (TAC) de región lumbosacra donde se observa tumoración

**Figura 1.**

Tumor de 35 x 40 cm en región lumbosacra, lobulado, exofítico, coloración café-violácea, fijo a columna lumbar.



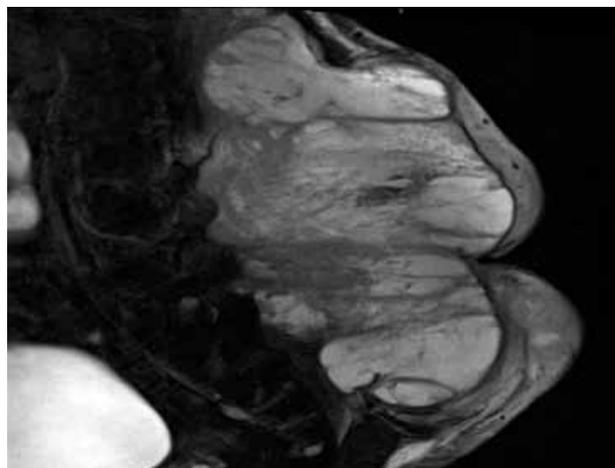
lumbar derecha de 10 x 15 cm, sin aparente infiltración a tejido óseo. El paciente es intervenido quirúrgicamente fuera de nuestra unidad, realizándose resección amplia de tumoración el 30 de marzo de 2010. Se reportan hallazgos de tumor con extensión a cresta ilíaca y columna lumbar, con residual macroscópico y reporte histopatológico de sarcoma fibromixioide. Ante esto es enviado a nuestra unidad para valoración de tratamiento adyuvante con radioterapia.

El paciente es visto por primera vez en el servicio de oncología quirúrgica el 30 de mayo de 2010. Durante la exploración física se observa sobre línea media cicatriz de 16 cm de longitud de la cirugía previa con datos de actividad tumoral de aproximadamente 3 cm, además de tumor en región lumbosacra bilateral de 4 cm, sin adenopatías regionales; resto de la exploración sin datos patológicos. La revisión de laminillas el 18 de junio de 2010 en nuestra unidad reporta sarcoma fibromixioide de bajo grado con diferenciación a músculo liso. La inmunohistoquímica reporta positividad para vimentina y proteína S-100, CD68 positivo en el 10% de las células neoplásicas y actina de músculo liso focalmente positiva en el área hipocelular. El 28 de junio de 2010 se realiza estudio ultrasonográfico (USG) hepático que se reporta sin datos de actividad tumoral en hígado. Se toma una telerradiografía de tórax sin que se observen datos de actividad tumoral metastásica.

El paciente es valorado en el servicio de radioterapia el 28 de junio de 2010, programándose inicio de radioterapia (dosis total 66 Gy) sin que acuda a la cita. Visto posteriormente en la consulta externa de oncología quirúrgica (11 de noviembre de 2010), refiere dolor en sitio de tumoración así como alteraciones sensitivas y motoras en extremidades inferiores. Durante la exploración se

**Figura 2.**

Imagen de resonancia magnética en T2 donde se observa lesión heterogénea con realce y reforzamiento periférico de tejidos blandos, prevertebral que mide 32 cm rostro caudal y 33 cm ventrodorsal.



detecta tumor en región lumbosacra bilateral de 35 x 40 cm, lobulado, exofítico, coloración café-violácea, fijo a columna lumbar (**Figura 1**). Es hospitalizado para protocolo de preparación quirúrgica; el 17 de noviembre de 2010 se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) que evidencia lesión prevertebral de tejidos blandos, la cual se extiende desde L1 hasta región sacra y mide 32 cm rostro caudal y 33 cm ventrodorsal sin invadir conducto medular (**Figura 2**). Es valorado por el servicio de neurocirugía descartándose daño medular.

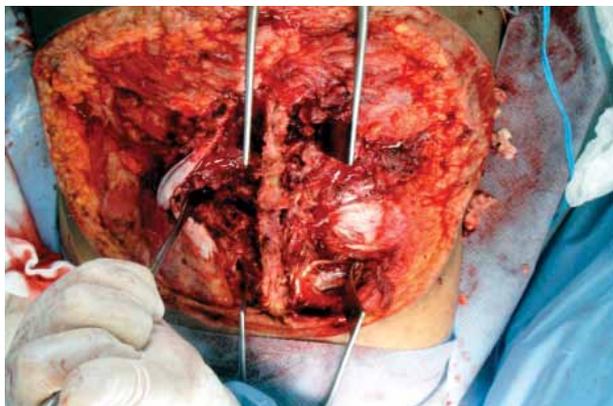
El 19 de noviembre de 2010 se interviene quirúrgicamente en conjunto con el servicio de neurocirugía y cirugía plástica y reconstructiva, realizándose resección amplia de la tumoración, denervación facetaria y rotación de colgajos con cobertura del 50% del defecto y colocación de sistema VAC. Se reportan como hallazgos áreas de necrosis y hemorragia dentro de la tumoración con afección de tejidos blandos de columna lumbosacra desde T12 hasta la punta de sacro, sin invasión de canal medular (**Figura 3**).

El reporte histopatológico de la pieza informa sarcoma fibromixioide (**Figura 4**) con bordes quirúrgicos infiltrados por tumor. En la inmunohistoquímica se reporta positividad a vimentina y actina muscular específica (**Figura 5**).

El 30 de noviembre de 2010 se realiza lavado quirúrgico y debridación por necrosis del colgajo. Se continúa vigilancia en la consulta externa de oncología quirúrgica. El paciente refiere astenia y adinamia; en la exploración física se observa herida cruenta con exposición de

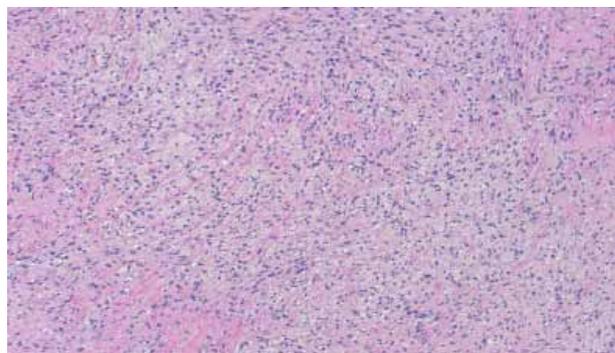
**Figura 3.**

Imagen correspondiente a la resección amplia de la tumoración con denervación facetaria; con áreas de necrosis y hemorragia dentro de la tumoración y afección de tejidos blandos de columna lumbosacra.



**Figura 4.**

Microfotografía donde se observa el patrón con matriz fibromixoide con áreas de fibrosis densa (tinción H y E 10X).



**Figura 5.**

Inmunorreacción a la actina muscular específica.



columna lumbosacra, así como datos de actividad tumoral y zonas de necrosis. Es valorado por el servicio de radioterapia el 21 de enero de 2011, donde se propone radioterapia paliativa única de 6 Gy a hemicuerpo. Es hospitalizado en marzo de 2011 por mal estado general, desequilibrio hidroelectrolítico, síndrome anémico y datos de insuficiencia renal aguda. Se mantiene sólo con medidas paliativas por estar fuera de tratamiento oncológico y se estabiliza durante su estancia hasta el 15 de marzo de 2011 cuando es dado de alta voluntaria a su domicilio.

## ▷ DISCUSIÓN

El sarcoma fibromixoide es una variante del fibrosarcoma; se trata de un tumor raro, con un alto potencial de metástasis a pesar de su apariencia histológica benigna. Algunas veces el largo intervalo entre su presentación y la metástasis causa problemas al patólogo, radiólogo y cirujano. El tumor se presenta usualmente en las extremidades inferiores (50%) sobre todo en muslo, también en tronco, región inguinal y hombro. Esporádicamente puede encontrarse en localizaciones como retroperitoneo, cabeza (2.7%), axila, hombro, tórax o región paravertebral.<sup>6</sup> La mayoría se localiza de forma subfascial; raramente tiene localización subcutánea o dérmica. Se presenta en adultos jóvenes y de edad media. También se ha visto en edad pediátrica aunque esta histología es muy rara en estos pacientes.<sup>7-9</sup>

Dentro de las alteraciones genéticas encontradas en esta patología, a través de pruebas con RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa), FISH (hibridación in situ fluorescente), reacción

en cadena de polimerasa por ADN y bloques de parafina, se observa la translocación t (7; 16), (q34; p11) y fusión entre los genes FUS y CREB3L2 en el 95% de los casos, y en un 5% la variante FUS-CREB3L1 confirmada por múltiples estudios.<sup>10-12</sup>

Histológicamente se caracteriza por presentar una matriz de colágeno con zonas de hipocelularidad y muchos nódulos celulares mixoides. Las células tumorales son usualmente pequeñas con escaso citoplasma eosinófilo, núcleo de redondo a ovoide y ausencia de nucléolo. No obstante hay zonas focales atípicas de hiper celularidad, actividad mitótica aumentada, hiper cromatismo nuclear y necrosis que pueden verse en el 10% de los casos. La coloración con inmunohistoquímica es positiva a vimentina y negativa a desmina, queratina, proteína S-100, CD34 y CD31. El antígeno de membrana epitelial se ha reportado positivo en algunos casos.<sup>12,13</sup>

La actina muscular específica es positiva en la pared de vasos pequeños dentro del tumor y fuertemente positiva en la capa fibrosa periférica. Existe una entidad denominada tumor de células hialinizantes en forma de rosetas gigantes que comparte ciertas características histológicas y genéticas con el sarcoma fibromixioide.<sup>12-14</sup>

La presentación clínica suele ser de larga evolución, con un tumor de tejidos blandos de lento crecimiento, poco doloroso y confinado al sitio afectado. Es raro que se presente como una masa dolorosa; en ocasiones cursa con hemorragia tumoral y es infrecuente que origine síntomas neurológicos o vasculares.<sup>15,16</sup> De presentarse la tumoración en la pared torácica los pacientes pueden experimentar de forma aguda distrés respiratorio y dolor torácico.<sup>6</sup> En cuanto al diagnóstico diferencial, éste incluye lesiones que muestran una proliferación celular con patrón mixoide con o sin componente fibroso. Las entidades con patrón mixoide predominante sin componente fibroso significativo incluyen mixoma, mixofibrosarcoma de bajo grado, angiomioma, liposarcoma mixoide y neurofibroma mixoide. Los tumores con morfología mixoide y fibrosa incluyen al neurofibroma, fibromatosis, perineurioma e histiocitoma fibroso. Otras entidades abarcan al tumor desmoide, fibrosarcoma desmoplásico y liposarcoma desdiferenciado de bajo grado.<sup>17,18</sup>

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de toda lesión tumoral que persista más de cuatro semanas, sea sintomática o mayor de 5 cm. Hay diferentes modalidades: a) biopsia incisional: se realiza en tumores de más de 5 cm, la incisión debe efectuarse en el sitio más prominente, paralela al grupo muscular o longitudinal a la extremidad; se deben evitar los drenajes (si no es posible se deben exteriorizar a través de la herida principal) con la finalidad de que al momento de la resección quirúrgica ésta sea incluida en el espécimen de la pieza; b) biopsia excisional: se realiza en tumores de 3 a 5 cm, superficiales y en sitios con posibilidad de realizar un cierre primario de la herida; c) biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF): sólo para diagnóstico de recurrencia o metástasis tumoral (sensibilidad 89.2%, especificidad 89.8%, valor predictivo positivo 96.1%, valor predictivo negativo 98.1%); no es útil en el diagnóstico primario de la lesión y la punción debe ser en el centro del tumor.<sup>14,19</sup>

Respecto a los auxiliares diagnósticos, la TAC y la RMN son las principales modalidades diagnósticas.<sup>6</sup> La RMN con gadolinio es el estudio de elección para tumores de partes blandas, ya que determina su localización exacta así como las relaciones anatómicas, además de distinguir el tumor del tejido sano, teniendo como imagen característica la apariencia nodular heterogénea de bajo a ligeramente alto realce en SI en imágenes T1,

heterogéneamente de bajo a alto realce en SI en imágenes T2 y reforzamiento heterogéneo posterior al contraste.<sup>20</sup> La TC es también útil aunque es más sensible para valorar compromiso óseo.

Entre los estudios de extensión y útiles para estadificación están la radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares y USG de abdomen para descartar metástasis hepáticas. En caso de sospecha de metástasis se solicitan además TC de tórax, abdominopélvica o de cráneo y gammagrama óseo.<sup>14,15</sup>

Para la estadificación se sigue el sistema propuesto en 2010 por el AJCC, el cual tiene significación desde el punto de vista pronóstico al documentarse que las metástasis son regionales o a distancia. La lesión se clasifica de acuerdo al TNM, así: Tx: Tumor primario no valorable, T0: Sin evidencia de tumor primario, T1: Tumor de 5 cm o menos en su dimensión máxima; éste se subclasifica en T1a: Tumor superficial, T1b: Tumor profundo (dependiendo de si se encuentra por arriba o debajo de la fascia superficial); T2: Tumor de más 5 cm, se subdivide en T2a y T2b. N se divide en Nx: Ganglios linfáticos no valorables, N0: Sin metástasis ganglionar, N1: Metástasis ganglionar. M se divide en M0: Sin metástasis a distancia, M1: Metástasis distantes. También se toma en cuenta el grado histológico (1-3) para fines de estadificación.<sup>19,21</sup>

Respecto al tratamiento de los sarcomas de partes blandas, éste se ha revolucionado en los últimos años ya que en el pasado la cirugía radical mediante amputación era el tratamiento estándar por considerarse tumores radiorresistentes. Actualmente la tendencia es a la conservación de la extremidad gracias a la implementación de modalidades terapéuticas neoadyuvantes o posquirúrgicas. Se ha visto que la recurrencia local en pacientes que no reciben adyuvancia varía dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico: en caso de resección exclusivamente alcanza 90%, en resección amplia 39%, en resección de partes blandas 25% y en caso de amputación 7% a 18%.<sup>22</sup> Por lo tanto, se ha intentado el manejo multimodal de este tipo de tumores mediante la combinación de cirugía y radioterapia, sugerida por primera vez en 1950 por Leucutia,<sup>23</sup> habiéndose comprobado que ésta impacta el control locoregional y la supervivencia.<sup>22</sup>

En cuanto al tratamiento, en caso de tumores reseccables existen dos modalidades: La resección amplia de la lesión con márgenes tridimensionales de 2 a 3 cm de tejido normal, con extirpación de la totalidad del tumor y la zona reactiva, pero sin extirpar la estructura que origina el tumor (lo cual deja cierto riesgo de tumor residual microscópico) y la resección radical en la que se extirpa el tumor completo y la estructura que lo origina (músculo, nervios, vasos); en ésta el tumor debe estar

rodeado completamente de una envoltura músculo-fascial intacta, siendo muy baja la posibilidad de residuo microscópico.<sup>14</sup>

El tratamiento a través de radioterapia tiene varias modalidades. La radioterapia radical se otorga a pacientes cuyo tumor es irreseccable por medios quirúrgicos; generalmente se administran dosis de 64–66 Gy al sitio del tumor. Este tratamiento tiene fines paliativos y el índice de control local es de 29% a 33%.<sup>14, 22</sup>

En caso de radioterapia preoperatoria se obtiene un control local de 90% a 97%. La radioterapia adyuvante se administra a pacientes sometidos a resección tumoral previa en dosis promedio de 65–79 Gy después de ocho semanas del evento quirúrgico y está indicada en casos con alto riesgo de recurrencia local, como sucede cuando hay márgenes infiltrados por tumor, pacientes sometidos a una cirugía marginal, presencia de márgenes cercanos y tumores mayores de 5 cm. La radioterapia se administra ya sea con haz de electrones o megavoltaje con fotones con fraccionamiento convencional de 1.8–2.0 Gy diariamente por cinco días a la semana con dosis total de 45–64 Gy o con hiperfraccionamiento acelerado mediante dos fracciones diarias de 1.6 Gy en intervalos de seis a ocho horas con una dosis total de 44.8 Gy o tres fracciones diarias de 1.5 Gy en intervalos de cinco horas con una dosis total de 48–54 Gy. El campo de radiación incluye el sitio del tumor inicial con 2 a 3 cm de margen de tejido sano.<sup>7</sup> Con esta modalidad se obtiene un control local de 78% a 91%, una tasa de falla local de 18.5% y una preservación funcional del miembro de 84.7%.<sup>22</sup> Respecto al papel de la quimioterapia en este tipo de tumores, no se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de los mismos.<sup>7</sup>

El pronóstico de estos pacientes depende de varios factores: grado, tamaño, localización y tipo histológico del tumor. En aquellos con sarcomas grandes, profundos y de alto grado el riesgo de metástasis alcanza 40% a 50%, siendo la ruta más común la diseminación hematológica. En el caso de la variedad fibromixoide la diseminación ganglionar linfática no se presenta como acontece en otros subtipos como el sarcoma sinovial, sarcoma epiteloide y rhabdomyosarcoma (afección ganglionar en 12% a 20% de los casos).<sup>14</sup> El sitio más frecuente de enfermedad metastásica en los sarcomas de extremidades es el pulmón (35% a 50%), le siguen en frecuencia hígado (25%), hueso (22%) y encéfalo (5%). Un 30% de los pacientes sometidos a metastasectomía de lesiones pulmonares sobrevive a cinco años. Entre 20% y 30% de los pacientes tienen metástasis extrapulmonares en hígado, hueso, encéfalo.<sup>14, 15</sup> En pacientes con tumores de alto grado, el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es de 34% en tumores de 5.1 a 10 cm, 43% en tumores de 10.1 a 15 cm y 58% en aquellos de 15.1 a 20 cm.<sup>22</sup> La recurrencia global después de una cirugía radical oscila entre 20% y

30% y se presenta en el 80% de los casos en los dos años siguientes.<sup>14</sup> La sobrevida global se aproxima a 17%.<sup>22</sup> En cuanto a la sobrevida a cinco años por etapas clínicas, ésta es de 80% a 90% (etapa I), 65% (etapa II), 45% (etapa III) y 10% (etapa IV).<sup>14</sup>

La vigilancia durante los dos primeros años se realiza mediante examen físico detallado del sitio de resección cada tres meses y radiografía de tórax AP y lateral cada seis meses. Entre los tres y los cinco años se efectúa examen físico cada seis meses y radiografía AP y lateral y TAC o RMN del sitio de resección de manera anual. A partir de los cinco años un examen físico anual con radiografía AP y lateral.<sup>14</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

Cabe resaltar la importancia del reporte de este caso, ya que es el primero en su tipo documentado en nuestra unidad hospitalaria; además, a nivel nacional no se han notificado casos de este subtipo de sarcomas de tejido blando. Esto crea un razonamiento a tener en cuenta en la práctica clínica y a usarlo para emitir un diagnóstico diferencial cuando se presentan tumores de este tipo. A la descripción de este caso se suma una revisión de la literatura mundial sobre las características epidemiológicas, clínicas, patológicas, diagnósticas y terapéuticas con el fin de informar detalladamente acerca de esta neoplasia de comportamiento agresivo.

## ▷ AGRADECIMIENTOS

Un cordial agradecimiento a todos los colaboradores que participaron en la realización de este artículo de revisión y reporte de caso: Cruz L, Cortés S, Farías MA, Tenorio JA, Ramírez JA, Conde E.

## REFERENCIAS

1. Lurkin A, Ducimetière F, Ranchère DV, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer* 2010;10:150:1–12.
2. Vincent Y, Kristen T, Wakely PE, et al. Fine needle aspiration for clinical triage of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1120–1128.
3. Harish K, Ashok AC, Alva NK. Low grade fibromyxoid sarcoma of the falciiform ligament: a case report. *BMC Surgery* 2003;3(7):1–7.
4. Lee BJ, Park WS, Jin JM, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma in thigh. *Clin Orthop Surg* 2009;1(4):240–243.
5. Lee WJ, Park CO, Yoon SH, et al. Primary paravertebral low-grade fibromyxoid sarcoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:461–464.
6. Arnaoutoglou C, Lykissas MG, Gelalis LD, et al. Low grade fibromyxoid sarcoma: a case report and review of the literature. *J Orthop Surg Res* 2010;5(49):1–7.
7. Casanova M, Meazza C, Gronchi A, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities in patients of pediatric age. *J Child Orthop* 2007;1:195–203.
8. Willems SM, Wiveger M, Graadt JF, et al. Running GAGs: myxoid matrix in tumor pathology revisited. *Virchows Arch* 2010;456:181–192.

9. Jain S, Prieto VG, Lee P, et al. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(4):416-429.
10. Li X, Chen X, Shi ZH, et al. Primary myxofibrosarcoma of the parotid: case report. *BMC Cancer* 2010;10:246:1-4.
11. Rose B, Tamvakopoulos GS, Pollock R, et al. The clinical significance of the FUS-CREB3L2 translocation in low-grade fibromyxoid sarcoma. *J Orthop Surg Res* 2011;6(15):1-6.
12. Garcia JJ, Folpe AL. The impact of advances in molecular genetic pathology on the classification, diagnosis and treatment of selected soft tissue tumors of the head and neck. *Head and Neck Pathol* 2010;4:70-76.
13. Morrison BA. Soft tissue sarcomas of the extremities. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16(3):285-290.
14. Herrera GA. Sarcomas de tejidos blandos en extremidades. Manual de oncología: Procedimientos médico-quirúrgicos. 3ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2010. 504-510.
15. King DM, Hackbarth DA, Kilian CM, et al. Soft-tissue sarcoma metastases identified on abdomen and pelvis CT imaging. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2838-2844.
16. Krishnan B, Khanna G, Clohisy D. Gene translocations in musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:2131-2146.
17. Ballesteros MP, Fernández RS, Martín AA, et al. Extirpación de sarcoma fibromixioide de bajo grado con resección y reconstrucción de arteria femoral. *Angiología* 2005;57(4):345-351.
18. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:595-600.
19. Valle NG, Santos JL, Martínez JS, et al. Sarcoma fibromixioide renal. *Actas Urol Esp* 2009;33(9):1036-1039.
20. Torriani M, Etchebehere M, Ouellette H, et al. Magnetic resonance imaging of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Clinics* 2006;61(3):267-70.
21. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al. *AJCC cancer staging atlas*. American Joint Committee on Cancer 2010; 28-1, 28-2.
22. Vázquez FF, Luján CPJ, Bautista HG, et al. Sarcomas de tejidos blandos en adultos: Experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2004;67(3):135-139.
23. Leucutia T. Treatment of disease of the skeletal system, joints, and soft tissues. In: *Clinical therapeutic radiology*. New York. Thomas Nelson and Sons. 1950.

# El incumplimiento de las obligaciones de diligencia y la responsabilidad civil. Caso de arbitraje médico

## *The Breach of the Diligence Obligations and the civil responsibility. Medical Arbitration Case*

Ma. del Carmen Dubón-Peniche,<sup>1</sup> Rafael Gutiérrez-Vega,<sup>2</sup> María Eugenia Romero Vilchis,<sup>3</sup> Paola Monserrat Herrera Reyna,<sup>4</sup> Germán Fajardo-Dolci.<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente, quien promovió queja en la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, refiriendo que debido a sangrado al orinar y dificultad para la micción, acudió en varias ocasiones al Servicio de Urgencias del Hospital demandado, donde se diagnosticó hematuria macroscópica en estudio, indicándole calmantes, sin solucionar su patología; por ello asistió a hospital privado donde fue operado por tumor vesical. Al analizar el caso, se determinó que existió mala práctica, por negligencia del demandado, resultando procedente la pretensión reclamada por el paciente.

**Palabras clave:** Expediente clínico, incumplimiento obligacional, mala práctica, México.

### ▷ ABSTRACT

*The case of a male patient, who promoted a complaint to the National Commission of Medical Arbitration, is described. The patient referred that due to urinary bleeding and micturition difficulty, he attended on several occasions the Emergency Service of the sued Hospital, where the diagnosis of macroscopic hematuria under study was made and he was prescribed tranquilizing agents, without resolution of his condition. For such reason, the patient decided to visit a private hospital, where he underwent surgery because of a vesical tumor. When analyzing the case, it was established there had been malpractice, by negligence of the demanded facility, for which the claim demanded by the patient is effective.*

**Keywords:** Clinical file, obligatory breach, malpractice, Mexico.

1Directora de la Sala Arbitral, Dirección General de Arbitraje, Comisión Nacional de Arbitraje Médico.

2Director General de Arbitraje Médico. Profesor del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

3Subdirectora Jurídica de la Sala Arbitral, Dirección General de Arbitraje, Comisión Nacional de Arbitraje Médico.

4Servicio Social de la Licenciatura en Enfermería de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

5Comisionado Nacional de Arbitraje Médico.

*Correspondencia:* Dra. Ma. del Carmen Dubón Peniche. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Mitla # 250 esq. con Eugenia 3er. piso, Col. Vertiz Narvarte, Del. Benito Juárez, C.P 03020. Teléfonos: 54207069. Correo electrónico: mdubon@conamed.gob.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

La medicina y su ejercicio se orientan a preservar los bienes más preciados del ser humano: la vida y la salud, los cuales están tutelados por el ordenamiento de mayor jerarquía jurídica, la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; es decir, se encuentran protegidos por el orden jurídico nacional en distintas formas: la vida, como un derecho personalísimo y la salud como la garantía que se traduce en el derecho a la protección de la salud.

En el ejercicio de la medicina es necesario revisar diversos aspectos, entre ellos las repercusiones legales contempladas en el marco jurídico vigente en México. Hoy en día es importante que el médico cuente con información actualizada, la cual le sea útil para el desarrollo óptimo de sus actividades cotidianas, pues resulta imprescindible, entre otras cosas, que conozca sus derechos y sus obligaciones, contexto en el que vale la pena recordar el principio general del derecho, el cual señala que la ignorancia de la ley no exime de su cumplimiento, de tal manera que el profesional de la medicina, no podrá alegar que no cumplió con una disposición, por el hecho de no conocerla; aunque también puede suceder lo contrario, pues existen derechos que muchas veces no se ejercen debido a su desconocimiento.

En ese sentido, el acto médico debe realizarse conforme a los fines establecidos por la ley, así como a lo dispuesto por las Normas Oficiales Mexicanas y la *lex artis* médica, procurando el apego a las reglas bioéticas y deontológicas universalmente aceptadas para la atención médica.

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), mediante el proceso arbitral ofrece a la ciudadanía una opción idónea para resolver en forma definitiva las controversias en materia de prestación de servicios de atención médica, sin necesidad de recurrir a instancias jurisdiccionales. A efecto de evaluar correctamente las controversias derivadas de la prestación de servicios de atención médica, así como los derechos y obligaciones de las partes, CONAMED emplea una metodología de análisis de casos, ajustada a las disposiciones legales aplicables a la materia.

Mediante el análisis, identifica las condiciones (tiempo, modo y lugar) en las que se realizó el acto médico, el cumplimiento de las obligaciones de medios, los elementos de la historia natural de la enfermedad, elección del tratamiento, interconsultas, referencias a otros niveles de atención, participación de otros profesionales, idiosincrasias, accidentes, complicaciones, su detección y manejo. Asimismo, determina si existieron factores de tipo administrativo que pudieron incidir en la atención brindada, entre otros.

La valoración de los citados elementos, permite determinar si la atención se otorgó en apego a los parámetros establecidos por la literatura de la especialidad, o bien, si existió mala práctica, y si ésta causó daño al paciente.

En este artículo se presenta una controversia médica en la cual el paciente argumentó mala práctica del hospital demandado.

## ▷ CASO CLÍNICO

Masculino de 74 años de edad, quien el 24 de marzo de 2010 fue referido de la Clínica de Medicina Familiar al Servicio de Urología del hospital demandado, para valoración y tratamiento, con diagnóstico de hematuria macroscópica de cuarenta y cinco días de evolución, tratada mediante trimetoprima sulfametoxazol y amikacina. En el citado hospital, solicitaron ultrasonografía renal y vesical, reportándose el 22 de mayo de 2010: litiasis renal bilateral, alteración inflamatoria del parénquima renal derecho, quiste simple de riñón derecho, vejiga urinaria sin alteraciones ecográficas al momento del estudio. También se realizó determinación de hemoglobina (15.2 g/dL) y hematocrito (45.4%). El 26 de mayo de 2010 en Urgencias, se reportó hematuria constante, agudizada el día previo; coágulos en orina, retención urinaria, disuria, poliuria y dolor abdominal. En los antecedentes personales: diabetes mellitus tipo II de tres años de evolución, tratada con glibenclamida. En la exploración física: tranquilo, activo, hidratado; cardiopulmonar sin compromiso, abdomen blando, depresible, sin dolor, peristalsis presente. Se realizó tacto rectal, sin palpase crecimiento o tumor. En esta consulta presentó resultados de estudios realizados el 23 de mayo de 2010: ultrasonografía renal con alteración inflamatoria del parénquima y quiste simple de riñón derecho. Examen general de orina: proteínas 100 mg/dL, hemoglobina (++), células epiteliales dos por campo, leucocitos cuatro por campo, eritrocitos incontables, cristales urato amorfo, bacterias escasas, antígeno prostático 0.32, glucosa 107, urea 39.1, creatinina 1.26, ácido úrico 7, colesterol 195, hemoglobina 15.2, hematocrito 45.4, plaquetas 171,000, leucocitos 8.6. Se interconsultó a Urología donde señalaron que se trataba de cistitis y recomendaron antibiótico, siendo la impresión diagnóstica: cistitis aguda y hematuria, por lo que se indicó ciprofloxacino 500 mg vía oral cada 12 horas por 10 días, butilioscina una tableta cada ocho horas por tres días, paracetamol una tableta cada ocho horas por tres días; dieta libre de alcohol, café, refresco, lácteos, carne roja y embutidos y evitar el consumo de tabaco, cita abierta a Urgencias, continuar valoración y tratamiento en Geriatria y Urología.

El 27 de mayo de 2010 fue atendido en Urgencias, ocasión en la que el paciente refirió hematuria, cefalea y dolor en extremidades inferiores, de tres meses de evolución; presentaba retención aguda de orina por lo que se colocó sonda Foley drenando 150 cc de orina inicial hemática (probablemente postraumática) y posteriormente normal. Se solicitó interconsulta a Urología, donde indican su ingreso con diagnóstico de hematuria en estudio; se solicitaron exámenes de laboratorio e instalación de cistoclasia. Ese mismo día fue dado de alta, reportando la nota que el paciente estaba afebril, consciente, orientado, hidratado, con ruidos cardiacos rítmicos y normales, campos pulmonares ventilados, abdomen blando, depresible, no doloroso, peristalsis presente. Se indicó ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por diez días, paracetamol 500 mg cada ocho horas, cita a Consulta Externa de Urología, reportándose hemoglobina de 12.1 g/dL y hematocrito 36.8%.

El 1 de junio de 2010, ingresó al Hospital particular, programado para resección transuretral de próstata. La nota quirúrgica reportó: Diagnóstico preoperatorio.- Hipertrofia benigna prostática, hematuria en estudio. Operación proyectada.- Resección transuretral de próstata más cistoscopia. Diagnóstico posoperatorio.- Tumor de vejiga. Operación efectuada.- Resección transuretral de tumor de vejiga más resección transuretral de próstata. Anestesia regional. Hallazgos: tumor de vejiga; próstata pequeña. Sin complicaciones. Pasa a su cuarto con antibióticos y analgésico.

Al día siguiente, Urología lo reportó asintomático con signos vitales en parámetros normales; sonda Foley drenando orina clara, por lo que fue dado de alta con cita para retiro de sonda. El reporte de estudio histopatológico del 3 de junio de 2010 estableció diagnósticos de: resección transuretral vesical con carcinoma papilar superficial de células transicionales grado II según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de bajo grado de acuerdo al consenso de la ISUP; resección transuretral de glándula prostática con hipertrofia fibromuscular.

El paciente se quejó ante la CONAMED. Durante la etapa conciliatoria, las partes no lograron dirimir su controversia, siendo su voluntad someterla a juicio arbitral.

En el análisis del caso, de lo alegado y probado por las partes, se demostró que el 24 de marzo de 2010, el paciente acudió a la Clínica de Medicina Familiar, por hematuria de cuarenta y cinco días de evolución que no cedía pese a tratamiento médico, siendo referido al Servicio de Urología del Hospital demandado. El 26 de mayo de 2010 por hematuria y retención urinaria, recibió atención

por el Hospital demandado, interconsultándose al Servicio de Urología, donde estimaron que se trataba de cistitis aguda, por ello se indicó tratamiento mediante antibiótico, antiespasmódico, analgésico, valoración por Geriatria y Urología, dejando cita abierta. Lo anterior, acredita que el personal médico del demandado, incurrió en mala práctica, por negligencia, al incumplir las obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento que el caso ameritaba. En efecto, el paciente presentaba hematuria crónica, debido a lo cual era necesario realizar cistoscopia para identificar la causa y sitio del sangrado, pues el estudio de ultrasonografía renal no era concluyente, lo que demuestra que el enfermo fue estudiado y tratado de manera insuficiente. Aunado a lo anterior, el demandado durante el juicio no acreditó la atención del paciente a cargo de Urología, pues en el expediente clínico no obran notas médicas de dicho Servicio. Ahora bien, el 27 de mayo de 2010, el enfermo nuevamente asistió al Servicio de Urgencias del Hospital demandado, en esta ocasión además de hematuria, presentaba retención aguda de orina, debido a lo cual se instaló sonda Foley. Ese mismo día fue ingresado al Servicio de Urgencias, solicitándose interconsulta a Urología, estableciéndose diagnóstico de hematuria en estudio. La nota de evolución del 27 de mayo, señaló que se encontraba afebril, consciente y orientado, se solicitaron exámenes de laboratorio no especificados e instalación de cistoclasia, pese a lo cual fue dado de alta con diagnóstico de hematuria resuelta e infección de vías urinarias. En efecto, se mencionó que el egreso era por mejoría y se indicó manejo conservador. Dicha atención confirma la mala práctica, por negligencia, a cargo del personal médico del demandado, pues quedó demostrado que el paciente fue estudiado y tratado de manera insuficiente. Durante la citada hospitalización, el enfermo no fue estudiado de manera integral, y si bien es cierto que se solicitó interconsulta al Servicio de Urología, también es cierto que no se demostró tal atención, pues en el expediente clínico no existen constancias del mismo.

El enfermo presentaba cuadro agudo caracterizado por hematuria macroscópica significativa, de larga evolución con retención aguda de orina y síntomas obstructivos e irritativos importantes, lo cual fue soslayado por el personal médico del demandado, que adoptó una actitud contemplativa, al egresarlo sin haberlo estudiado y tratado conforme a lo establecido por la *lex artis* médica.

Según refiere la literatura urológica, la presencia de hematuria macroscópica en pacientes de edad avanzada (en el presente caso de 74 años de edad), puede corresponder hasta en 22% de los casos a neoplasias vesicales o neoplasias del tracto urinario superior, por ello es

necesario identificar la causa específica de la hematuria, situación que no ocurrió en este caso, debido a la negligencia en que incurrió el personal médico.

A mayor abundamiento, fue demostrado que el personal médico no valoró debidamente la magnitud de la hematuria, pues la hoja de Urgencias del 26 de mayo de 2010, refiere hemoglobina de 15.2 g/dL y el día 27 del mismo mes y año se reporta hemoglobina de 12.1 g/dL, lo cual muestra descenso de más de 3 g/dL e indica que la hematuria era significativa, situación que no fue considerada por el citado personal.

Cabe mencionar que la falta de notas médicas en el expediente clínico, demuestra incumplimiento a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 a este respecto. Sobre este rubro, es de especial interés señalar lo siguiente:

a. En términos de lo previsto en el Artículo 51 de la Ley General de Salud, los usuarios tienen derecho a obtener prestaciones de salud oportunas y de calidad idónea y a recibir atención profesional y éticamente responsable, así como trato respetuoso y digno de los profesionales, técnicos y auxiliares.

Por lo anterior, uno de los mínimos de calidad y de atención profesional y éticamente responsable exigidos en la prestación médica, es que todo paciente debe tener un expediente clínico (el cual ha sido definido en términos del párrafo 4.4 de la Norma Oficial del expediente clínico de la siguiente manera: *El conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud, deberá hacer los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias*) en el que deben registrarse, en términos de la *lex artis* los actos médicos realizados, las notas de evolución del paciente, en su caso las notas deliberativas del personal médico, las notas de enfermería, los resultados obtenidos mediante el concurso de los servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento y, en general, la información clínica inherente al caso, y agregarse, asimismo, el conjunto de documentos inherentes a la relación jurídica médico-paciente.

b. Tal expediente es, además, instrumento esencial del trabajo médico, y se integra bajo el régimen constitucional y legal que nos rige, bajo el principio de libertad prescriptiva, y para ello el personal está ampliamente facultado para asentar en el mismo lo que estime pertinente, pues además de servir para documentar el estudio y atención del caso, es un instrumento preconstituido, en el cual el personal documenta la legitimidad de su actividad y la pertinencia de su acción.

- c. Por lo anterior, se ha estimado obligatoria la emisión y conservación del expediente clínico en términos de lo que especialmente previenen el citado Artículo 51 de la Ley General de Salud, los artículos 9 y 32 de su Reglamento en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica y la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998.
- d. La Norma citada, señala expresamente en su párrafo 5.1. que *los prestadores de servicios médicos de carácter público, social y privado estarán obligados a integrar y conservar el expediente clínico en los términos previstos en la presente Norma; los establecimientos serán solidariamente responsables, respecto del cumplimiento de esta obligación por cuanto hace al personal que preste sus servicios en los mismos, independientemente de la forma en que fuere contratado dicho personal.*
- e. Bajo las reglas anteriores, conforme a las disposiciones arriba citadas y especialmente atendiendo al principio de libertad prescriptiva, la falta de expediente clínico y las irregularidades en su integración, *han de entenderse imputables al prestador de servicios*, y no puede ser de otra manera pues es instrumento esencial de trabajo del prestador médico; él mismo es el encargado de producirlos e integrar el expediente.
- f. De lo anterior se sigue que la no emisión del expediente, las omisiones en su integración, la no conservación o la falta de entrega en juicio, producen los mismos efectos de incumplimiento, contraviniendo así disposiciones de orden público y los derechos esenciales del paciente en la atención médica.
- g. Más aun, es una carga procesal hacia el demandado prevista en la fracción III del Artículo 260 del Código de Procedimientos Civiles para el Distrito Federal, aplicado supletoriamente, la de precisar y exhibir los documentos que tienen relación con los hechos controvertidos y en la especie el expediente clínico se encuentra inmerso en este régimen.
- h. Por si fuera poco, es prevención especial del Artículo 287 del Código de Procedimientos Civiles para el Distrito Federal, último párrafo, que han de tenerse por ciertos los hechos que sustente la contraparte cuando no se exhiba a la inspección del tribunal el documento que tenga en su poder, disposición que igualmente estuvo prevista en el Compromiso Arbitral suscrito por las partes.
- i. De igual forma, es prevención especial la contenida en el párrafo primero del Artículo 266 del citado Código de Procedimientos Civiles para el Distrito Federal, en el sentido de que al contestar la demanda (en este caso al rendir el informe médico) es necesario

precisar los documentos relacionados con el caso y exhibirlos oportunamente, so pena de ser tenidos por fictamente confesados los hechos correspondientes.

- j. De la misma manera, el Artículo 58 del Reglamento de Procedimientos para la Atención de Quejas Médicas y Gestión Pericial de esta Comisión Nacional, exige a los establecimientos la presentación oportuna del expediente clínico.
- k. Bajo los preceptos anteriores, la falta de notas del expediente clínico en las que conste la atención médica del paciente, produce las siguientes consecuencias de derecho en el presente caso:
  - i. La de tener por cierto que en la especie no se cumplieron los mínimos de calidad y de atención profesional y éticamente responsable, exigidos en la prestación médica de este paciente, pues resulta incompleto el expediente clínico.
  - ii. La de tener por cierto que no se cumplieron los mínimos esenciales de estudio y tratamiento del paciente, y que las manifestaciones del mismo en el sentido de que existió mal *praxis*, es decir negligencia médica, han de tenerse por ciertas.
  - iii. Que en la especie se contravinieron, por negligencia del demandado, los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, en perjuicio del paciente.
  - iv. Que ha de tenerse por confeso al demandado de los hechos que le atribuye el actor, pues no ofreció pruebas en descargo de los mismos. Luego entonces, fue demostrado que debido a la negligencia observada por el personal médico del demandado, el paciente justificadamente continuó su atención en medio privado.

El expediente clínico del hospital particular, acredita que fue hospitalizado el 1 de junio de 2010, a fin de efectuar resección transuretral de próstata. La nota quirúrgica señaló diagnóstico preoperatorio de hipertrofia benigna prostática y hematuria en estudio. La operación proyectada fue resección transuretral de próstata más cistoscopia. Durante el procedimiento quirúrgico se efectuó resección de próstata y se detectó tumor vesical, el cual fue resecado sin complicaciones, según lo refirió la nota.

El reporte de estudio histopatológico estableció diagnósticos de: a) Resección transuretral vesical.- Carcinoma papilar superficial de células transicionales grado II; b) Resección transuretral de glándula prostática.- Hipertrofia fibromuscular.

No se realizaron pronunciamientos respecto de la atención brindada en medio particular, pues no formó parte de la controversia planteada en este caso.

## ▷ DISCUSIÓN

Atendiendo a la literatura de la especialidad, se denomina hematuria a la presencia de sangre en orina, la cual puede ser macroscópica (se advierte a simple vista) o microscópica (se advierte mediante el empleo de microscopio). Se estima que la hematuria es un dato de enfermedad genitourinaria grave, hasta no comprobarse lo contrario.

La hematuria no debe ser soslayada, no importa cuán trivial sea el sangrado que se observa; una completa valoración urológica para identificar su causa es obligatoria.<sup>1,2</sup>

La cistoscopia debe ser efectuada durante los episodios de hematuria macroscópica, para determinar el origen del sangrado. La hematuria puede ser inicial, total o terminal. La inicial se presenta al comenzar la micción y frecuentemente indica enfermedad de la uretra. La hematuria terminal se presenta al final de la micción y usualmente indica enfermedad cercana al cuello vesical o a nivel de la uretra posterior. Por su parte, hematuria total se refiere a la que persiste a través del paso de orina y frecuentemente indica alteración patológica a nivel del cuello vesical o más alta. La mancha sanguínea que puede observarse en la ropa interior, asociada a orina clara, puede indicar enfermedad en la uretra distal.<sup>3-5</sup>

Según refiere la literatura especializada, el 60% de los casos de hematuria se debe a sangrado del tracto urinario medio o inferior, y de éstos un elevado número puede corresponder a neoplasias vesicales. No existe relación entre el grado de hematuria, el tamaño y el tiempo de evolución de un tumor vesical.<sup>6</sup> Un tumor papilar que distiende enormemente la vejiga puede causar hematuria leve, mientras que una pequeña afectación puede causar sangrado profuso y retención por coágulos. Condiciones como litiasis vesical, cistitis, várices prostáticas y de la pared vesical, divertículos que contengan tumor y los cambios en la pared de vejiga posteriores a la radiación, pueden ocasionar hematuria. La hemorragia prostática puede ser ocasionada por afecciones benignas, generalmente várices sangrantes en la mayoría de los hombres mayores de 60 años.<sup>7</sup>

El cólico renal en asociación con hematuria macroscópica puede indicar que el origen sea riñón o uréter superior; en la hematuria asociada a coágulos filiformes o en forma de gusanos es frecuente la presencia de neoplasias renales o de la pelvis renal. En ese sentido, todos los pacientes con hematuria ameritan estudio urológico completo.<sup>8</sup> Además de los exámenes de laboratorio rutinarios (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, etc.), es indispensable la urografía excretora y la cistoscopia; otros auxiliares de diagnóstico que pueden emplearse son el ultrasonido y la tomografía axial computarizada.<sup>9</sup> La sensibilidad para detectar

tumores del tracto urinario con la combinación de urografía excretora, ultrasonido y cistoscopia es del 100%. Cabe mencionar que la uro-tomografía axial computarizada multicorte (Uro-TAC), podría reemplazar a la urografía excretora convencional, pues es una modalidad eficaz para la valoración de pacientes con hematuria, así como para la vigilancia de patologías malignas uroteliales y en la sospecha de anormalidades en derivaciones urinarias.<sup>10</sup>

Por cuanto hace al cáncer vesical, la literatura especializada refiere que se presenta entre los 50 y 79 años de edad en el 80% de los casos. Es tres o cuatro veces más frecuente en hombres. Existen factores de riesgo para su presentación como la exposición crónica al tabaco, lo cual se relaciona con 25% al 60% de los casos en ciudades industrializadas. La exposición ocupacional, que sucede particularmente en trabajadores de tinturas, pinturas comerciales, solventes y antioxidantes, usados en la manufactura del hule y otros químicos. La infección urinaria crónica está asociada al cáncer vesical, así como la presencia de cálculos y la radiación. Ante la presencia de hematuria y síntomas irritativos urinarios, de manera particular en pacientes mayores de 40 años, la valoración debe ser completa.<sup>11,12</sup>

En el caso que se presenta, considerando lo alegado y probado por las partes durante juicio, quedó demostrado que el personal médico del Hospital demandado incurrió en mala práctica, por negligencia, al no estudiar ni tratar suficientemente al paciente. En ese sentido, de conformidad con el objeto del arbitraje establecido en el compromiso arbitral, toda vez que el paciente reclamó el reembolso de gastos erogados en su atención médica particular, y visto que el demandado no demostró que su atención se ajustara a lo establecido por la *lex artis* especializada, se resolvió procedente condenar a la entidad al pago de la pretensión reclamada. La citada fuente de obligaciones encuentra sustento legal en el Artículo 2027 del Código Civil Federal.

#### APRECIACIONES FINALES

- Fue demostrado que la atención brindada al paciente por el personal médico del hospital demandado, no se ajustó a lo establecido por la *lex artis* especializada.
- El citado incumplimiento ocasionó daño patrimonial al paciente, quien debió recurrir a otra instancia

de atención a fin de recibir el cuidado que requería su padecimiento.

#### RECOMENDACIONES

- En la atención médica, el facultativo debe asumir ciertas obligaciones de diligencia impuestas por su profesión, las cuales se establecen fundamentalmente en obligaciones de medios de diagnóstico, tratamiento, seguridad, y en su caso, de resultados. Las dos primeras son inherentes a la prestación del servicio, y las últimas, son determinadas por el médico y el paciente.
- Debido a la creciente incidencia de cáncer, la importancia en su detección y tratamiento es cada día mayor, lo que exige una atención oportuna y de calidad, orientada invariablemente a la seguridad del paciente.
- El Artículo 51 de la Ley General de Salud establece que los usuarios tienen derecho a obtener prestaciones de salud oportunas y de calidad idónea y a recibir atención profesional y éticamente responsable, así como trato respetuoso y digno de los profesionales, técnicos y auxiliares.

#### REFERENCIAS

1. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. N Engl J Med 2003;348:2330-8.
2. Carlton EC. Initial evaluation including history, physical examination and urinalysis. En: Campbell's Urology. Fourth edition. W.B. Saunders Co. Volume 1. 2000. 203-221.
3. Yun EJ. Evaluation of the patient with hematuria. Med Clin N Am 2004;88:329-343.
4. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000;163(2):524-27.
5. Hofland CA, Mariani AJ. Is cytology required for a hematuria evaluation? J Urol 2004;171(1):324-326.
6. Álvarez J. Clasificación de la OMS 2004 para los tumores vesicales: resumen y comentarios. Act Urol Esp 2007;31(9):978-98.
7. Sudakoff GS et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasm in patients with asymptomatic hematuria. J Urol 2008;179(3):862-867.
8. Tamayo A. Recidiva papilar de tumor vesical en uretra peneana. Act Urol Esp 2007;31(7):801.
9. Vessallo J. Actualización ponderada de los factores de riesgo del cáncer. Montevideo, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. 2006.
10. Eguino A. Cáncer de próstata: Una guía práctica. Asociación Española contra el Cáncer. 2004.
11. Terrence R. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. J Urol 2004;172:1404-1408.
12. Vicente J. Visión actual y crítica de las alternativas a la cirugía transuretral de la hiperplasia benigna de próstata. Arch Esp Urol 2003;56:102.

# Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

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

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

\_\_\_\_\_

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

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

Fecha: \_\_\_\_\_



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
  2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
  3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
  4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
  5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.
- clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.
  - 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
  - 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:
    - Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
    - Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
    - Resultados
    - Discusión aspectos más importantes del trabajo)
    - Conclusiones
    - Agradecimientos
    - Referencias
    - Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.
  6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
  7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

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

#### **ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:**

##### **Publicación periódica:**

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

##### **Libro**

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

##### **Capítulo de libro:**

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

##### **Base de datos o sistemas de recuperación en internet:**

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

##### **Artículos de revistas en internet:**

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

##### **Información obtenida en un sitio de internet:**

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

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:  
[www.icmje.org](http://www.icmje.org);  
[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

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

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**  
**Editor en Jefe**

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH  
Col. Roma  
Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.  
Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706  
Fax: 5584 1273  
E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
  2. Articles can be sent via e-mail to [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
  3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
  4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
  5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
  - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
  - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
  - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
    - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
    - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed) • Outcomes
    - Discussion (main features of the article) • Conclusions
    - Acknowledgments
    - References
    - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
  6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
  7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

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

#### REFERENCES EXAMPLES:

##### Regular publication:

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

##### Book:

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

##### Book chapter:

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

##### Data base or Internet data recuperation systems:

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

##### Magazine articles published in Internet:

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

##### Information obtained from an Internet site:

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

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

Html

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

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

*Editor en Jefe*

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

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)