

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11, NÚM. 1, ENERO - FEBRERO 2012

ISSN: 1665-9201

EDITORIALES

Día mundial contra el cáncer

El Ying y Yang de la apoptosis y senescencia inducidas por la quimioterapia

ARTÍCULOS ORIGINALES

Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD

Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", ISSSTE, en los últimos 10 años

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Mesotelioma pleural maligno

Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

CASOS CLÍNICOS

Cordoma Sacro: Técnica quirúrgica y resultado clínico en tres casos

Metástasis a piel secundaria a Cáncer Cervicouterino Epidermoide. Dos años después de tratamiento radical

Coriocarcinoma gestacional. Caso clínico de medicina crítica en ginecología y obstetricia

DISCURSO DEL PRESIDENTE

Discurso del Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

CARTA AL EDITOR

Carta al editor



ELSEVIER
www.elsevier.es

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tesorera

Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera
Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Dr. Adrián Cravioto Villanueva
Dra. María Isabel Enríquez Aceves
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

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

Enero - Febrero 2012, Vol. 11, Núm. 1

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
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"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

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

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

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

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología Molecular

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ

Cabeza y Cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIEREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PEREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES

Editor Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. PEDRO RIZO RIOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCON

Fármaco-economía

DR. FELIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. PEDRO DE JESUS 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. SAMUEL RIVERA RIVERA

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CARDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DR. HECTOR MARTINEZ SAID

Piel y melanoma

DR. HECTOR PADILLA MENDEZ

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

AGUILAR

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. JUAN MANUEL GUZMAN GONZALEZ

Rehabilitación

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía Computarizada

DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Tumores mamarios

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

Tumores neuroendocrinos

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorials

World cancer day 1
Jorge Martínez-Cedillo

The Ying and Yang of Apoptosis and Senescence Induced by Chemotherapy 3
Alejandro Bravo-Cuellar, *et al.*

Original articles

Outcomes in the treatment of locally advanced breast cancer in the department of Oncology from General Hospital of Mexico 5
Yicel Bautista-Hernández, *et al.*

Expertise in the management of neuroendocrine tumors at Oncology Service from Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, during the last 10 years 18
Arturo Pabel Miranda-Aguirre, *et al.*

Review articles

Malignant Pleural Mesothelioma 29
Mónica Edith Serna-Camacho, *et al.*

Genotyping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 35
Alma Delia Campos-Parra, *et al.*

Clinical case

Chordoma Sacrum: Surgical Technique and clinical outcomes in three cases 45
Jesús Alberto Pérez-Contreras, *et al.*

Contenido

Editoriales

Día mundial contra el cáncer 1
Jorge Martínez-Cedillo

El Ying y Yang de la apoptosis y senescencia inducidas por la quimioterapia 3
Alejandro Bravo-Cuellar, et al.

Artículos originales

Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD 5
Yicel Bautista-Hernández, et al.

Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, en los últimos 10 años 18
Arturo Pabel Miranda-Aguirre, et al.

Artículos de revisión

Mesotelioma pleural maligno 29
Mónica Edith Serna-Camacho, et al.

Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas 35
Alma Delia Campos-Parra, et al.

Casos clínicos

Cordoma Sacro: Técnica quirúrgica y resultado clínico en tres casos 45
Jesús Alberto Pérez-Contreras, et al.

Contents

Skin Metastasis of a squamous cell cervical carcinoma. Two years after radical treatment
Sergio Vásquez-Ciriaco, *et al.* 51

Gestational Choriocarcinoma. Case Report
Critical of Medicine in Gynecology and Obstetrics
Antonio Guerrero-Hernández, *et al.* 55

Speech by President of "Sociedad Mexicana de Oncología, A.C." 60
Jorge Martínez-Cedillo

Letter to editor 62
José Francisco Gallegos-Hernández

Contenido

Metástasis a piel secundaria a Cáncer Cervicouterino Epidermoide. Dos años después de tratamiento radical
Sergio Vásquez-Ciriaco, *et al.* 51

Coriocarcinoma gestacional. Caso clínico de medicina crítica en ginecología y obstetricia
Antonio Guerrero-Hernández, *et al.* 55

Discurso del Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. 60
Jorge Martínez-Cedillo

Carta al editor 62
José Francisco Gallegos-Hernández

Día mundial contra el cáncer

World cancer day

Jorge Martínez-Cedillo

En el marco de la celebración del día mundial contra el cáncer, es necesario reflexionar y preguntarnos, cuáles son los logros que se han realizado en nuestro país en materia del cáncer.

Es un problema serio de salud, ocupando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Por otro lado, también es bien conocido que la atención y los cuidados para los pacientes con cáncer, cada vez requieren de mayor presupuesto y que los costos se han cuadruplicado en los últimos 10 años. Este fenómeno tiene varias fuentes, el mayor número de pacientes diagnosticados que sufre de esta enfermedad, el desarrollo de tratamientos novedosos personalizados cuyo costo es exorbitante, y afortunadamente se ha logrado que en algunos casos, los pacientes con cáncer tengan supervivencia más prolongada, lo cual significa que los gastos a los que se enfrenta un individuo en estas circunstancias sean mayores. En Estados Unidos de Norteamérica, por ejemplo, de acuerdo a datos publicados por *The Journal of the National Cancer Institute* (Enero 19, 2011, vol 103 n° 2), se estima que el costo anual para la atención médica por cáncer será de \$158 billones de dólares para el 2020. Lo que representa un 27% de incremento comparado con el 2010.

En México, debemos de reconocer que no toda la población tiene acceso a la tecnología y a los tratamientos necesarios para el adecuado manejo de este importante problema de salud.

Por años, una preocupación del gobierno federal ha sido como proporcionar ayuda a un importante sector de la población con escasos recursos financieros, que carece de programas de seguridad social para enfrentar esta enfermedad. Es importante y digno de reconocimiento, el esfuerzo que hacen para lograr la cobertura nacional contra el cáncer en nuestra población. La implementación

del Seguro Popular con su *Programa de Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos*, ha logrado incluir la atención gratuita de diferentes neoplasias en la población mexicana, que no contaba con ningún tipo de seguridad social. Así hasta el momento, se tiene cobertura en cáncer de mama, cérvicouterino, tumores germinales de testículo, linfoma no Hodgkin en el adulto, próstata y todas las neoplasias, en la población pediátrica y en adolescentes menores de 18 años de edad. De acuerdo a lo anunciado por la Secretaría de Salud, se piensa incluir también al cáncer de ovario y colon.

El programa del Seguro Popular inició en el 2004. El apoyo para las pacientes con cáncer de cérvix dentro del *Programa de Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos*, inició en junio del 2005. El cáncer de mama se incluyó en mayo del 2007. De acuerdo a cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Cancerología, para el 2010 se habían incluido en el programa 3 192 con cáncer de cérvix y 3 579 con cáncer de mama, atendidas sólo en esa institución. En los años subsecuentes se incluyeron paulatinamente otras neoplasias en el programa. En cifras de la misma institución, en el quinquenio de 2005 a 2010, los gastos generados por el *Programa de Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos* para la atención a los pacientes con las diferentes neoplasias incluidas hasta esas fechas, ascendió a \$986,997,096.35. Las cifras se han multiplicado año con año. Así por ejemplo en el 2007, el gasto fue de \$148,601,621.00 y en el 2010 de \$311,392.581. El cáncer que más gastos generó fue el cáncer de mama con \$805,593,562.00 en el periodo de 2007, fecha en que se implementó, hasta el 2010.

Cabe mencionar un fenómeno interesante, la deserción de las pacientes a su tratamiento, que en su mayoría obedece a la falta de recursos, ha disminuido en forma considerable a partir de la implementación de este

programa. Esta oscila entre el 2% y 4%, lo cual es un reflejo del éxito del programa. Esto permite a las pacientes, tener mejores probabilidades de llevar su tratamiento en forma completa y adecuada.

Por supuesto que el éxito del programa depende de todos los involucrados en la conducción del mismo, en las instituciones donde se lleva a cabo. Personal administrativo, paramédico y médico redoblan esfuerzos para conducirlo en forma acertada y exitosa. Sin ellos, el programa no tendría éxito. Es obligación reconocer el esfuerzo que realizan.

Estos datos reflejan, por un lado los altos costos que se multiplican año con año, generados por la atención de los pacientes con cáncer, y por otro, la gran ayuda que reciben al contar con los recursos necesarios para su adecuado tratamiento.

Si bien es cierto que este tipo de acciones contribuyen, no debemos olvidar que la implementación y la conducción adecuadas de campañas de prevención y detección temprana, de aquellas neoplasias que sean susceptibles de serlo son de suma importancia para ganarle la batalla al cáncer en nuestro país. Falta promover no

únicamente la formación de más especialistas en las diversas áreas de la oncología, sino la de médicos de primer contacto en los niveles de atención primaria con el entrenamiento necesario, para poder llevar a cabo programas de prevención y de detección oportuna, que permitan identificar tempranamente diversos problemas oncológicos para mejorar las probabilidades de éxito. Aunque ya hay campañas y programas en marcha, esto todavía es un pendiente que tenemos todos los que nos dedicamos de una u otra forma al quehacer oncológico en nuestro país.

Es claro que celebrar el Día Internacional contra el Cáncer, es pues celebrar el trabajo en conjunto de todos los involucrados en esta materia con un solo fin: la lucha contra el cáncer.

Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología. México D.F., México.

Correspondencia: Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI. C.P. 14080. México D.F., México. Teléfono: (55) 5628 0417. Correo electrónico: jorge_martinezcedillo@yahoo.com.mx

El Ying y Yang de la apoptosis y senescencia inducidas por la quimioterapia

The Ying and Yang of Apoptosis and Senescence Induced by Chemotherapy

Alejandro Bravo-Cuellar,¹ Francisco Javier Ochoa-Carrillo.²

Una de las características principales de los sistemas y de los seres vivos, es su capacidad para reproducirse y el poseer mecanismos de defensa, ante cualquier agresión. Siendo importante remarcar, que tanto la célula normal como la cancerosa, no escapan a esta óptica.

El bisturí en tumores localizados es una bendición, porque de un solo golpe, elimina no únicamente el problema, sino que impide la aparición de una gran cantidad de fenómenos biológicos, que aún no comprendemos en su totalidad. Como es la respuesta tanto de la célula tumoral, como la del hospedero al trauma químico de la quimioterapia o físico, generado por la radioterapia.

Hoy en día, sabemos que pueden originarse diferentes tipos de muerte celular. Aquí nos interesa particularmente la apoptosis o muerte celular programada, descrita originalmente por Kerr en 1972.¹ Una de sus características, es que requiere la síntesis de proteínas *de novo* y se puede considerar como un mecanismo, mediante el cual se eliminan células cuyo material genético, han sufrido alteraciones que conducen a la malignidad. La apoptosis es mediada por dos vías, la intrínseca relacionada con la pérdida del potencial de membrana de la mitocondria y la extrínseca, relacionada con los receptores de muerte celular (FAS y rTNF). Ambas vías están encargadas de la activación de caspasas, que son las enzimas clave en la transducción y ejecución de la señal apoptótica, inducida por una diversidad de estímulos. De entre todas las caspasas, podemos distinguir dos grandes grupos; las *iniciadoras* (caspasas -6, -8, -9 o -10) y las *efectoras* (caspasas -2, -3 y -7). Otra característica de la muerte celular por apoptosis, es la fragmentación del ADN en

múltiplos de 180 pares de bases, no necesariamente presente en todos los casos. Paralelamente, se observan condensación nuclear y citoplasmática y la aparición de cuerpos apoptóticos, de manera que la célula en proceso de muerte se fragmenta en éstos, los cuales son rápidamente fagocitados, impidiendo de esta manera la aparición de inflamación. Todo lo anterior, está regulado por genes con actividad proapoptótica como PUMA, BAX, BIK, BCL-XL, DIABLO y antiapoptótica como MCL-1, BCL-XL. Resulta bastante interesante, que la quimioterapia generalmente induce este tipo de muerte.¹

Por otra parte existe un estado celular originalmente descrito hace 40 años, como un mecanismo de defensa del organismo contra las células tumorales, llamado la senescencia. Este fenómeno, es definido como el arresto del ciclo celular después de un cierto número de divisiones. Actualmente, es considerada como un programa biológico terminal de paro del crecimiento. La división celular y su característica morfológica principal es el acortamiento de telómeros (senescencia replicativa), en una longitud promedio de 5 000 a 7 000 pares de bases, y pueden ser detectadas mediante marcadores biológicos, tales como la β -galactosidasa.² Sin embargo, la senescencia también puede ser generada por daño al ADN, como el inducido por la quimioterapia. En este caso, la senescencia no incluye la fragmentación de telómeros (senescencia acelerada). La senescencia participa en cuatro procesos importantes aparentemente contradictorios: represión tumoral, promoción tumoral, envejecimiento y reparación de tejidos. La teoría pleiotrópica, nos explica a grandes rasgos, que la decisión primaria de de una célula estresada es entrar en senescencia, suprimiendo la capacidad de reproducirse.

No obstante, en este fenotipo la célula secreta, interleucinas como la IL-1 α e IL-8, activando factores de transcripción como el NF- κ B, B/EBP β . Esta cascada de eventos a su vez, genera una retroalimentación positiva en la secreción de la IL-1 α , IL-6 y IL-8, las cuales pueden estar relacionadas con la reparación de tejidos o la promoción de células tumorales.²

Algunas moléculas secretadas por las células senescentes junto con moléculas de adhesión, pueden destruir células del sistema inmune y generar un proceso inflamatorio agudo persistente. Así con el tiempo, las células senescentes desarrollan un doble fenotipo. Por una parte, con efectos benéficos como reparación de tejidos y supresión de tumores, pero por otra, presentan características perjudiciales como el envejecimiento y la promoción tumoral. Dicha promoción, es mediada por varios mecanismos, uno de ellos es el daño inflamatorio oxidativo, que puede iniciar carcinogénesis, e impedir la vigilancia inmunológica. Además, las células senescentes secretan factores angiogénicos y enzimas proteolíticas, que también pueden favorecer el desarrollo y diseminación tumoral.²

Nosotros hemos observado que cuando sometemos a las células cancerosas a un tratamiento con quimioterapia, un buen número de ellas, se defienden entrando en senescencia. Sin embargo, por todo lo anterior, podemos pensar que es mejor inducir en una célula cancerosa la muerte celular por apoptosis, que la senescencia.

Asimismo, cabe mencionar que la senescencia generada por la quimioterapia, en específico por adriamicina o cisplatino, puede ser inhibida por compuestos originalmente descritos como sensibilizantes de células cancerosas a la acción tóxica de la quimioterapia. Tal es el caso de la pentoxifilina, potente inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, el cual en el núcleo activa genes antiapoptóticos e interleucinas proinflamatorias. Así pues, la pentoxifilina incrementa el porcentaje de células en

apoptosis y disminuye significativamente el de células en senescencia, evitando su dicotomía.³⁻⁵ Por esta razón, aplicando el concepto de quimioterapia con bases moleculares racionales, podemos incrementar la eficacia de la quimioterapia utilizando adyuvantes que sepamos cómo actúan molecularmente, para no dejar toda la responsabilidad a la quimioterapia y tratar de obtener mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35(4):495-516.
2. Radier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol*. 2011;192(4):547-556.
3. Bravo-Cuellar A, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Díaz JM, et al. Sensitization of cervix cancer cells to adriamycin by pentoxifylline induce an increase in apoptosis and decrease senescence. *Molecular Cancer* 2010;9:114.
4. Hernández-Flores G, Bravo-Cuellar A, Aguilar-Luna JC, et al. L'apoptose de cellules de leucémie aiguë myéloblastique et lymphoblastique, induite in vitro par l'adriamycine est augmentée par la pentoxifylline. *Presse Med* 2010;39(12):1330-1331.
5. Hernandez-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Díaz JM, et al. Pentoxifylline sensitizes human cervical tumor cells to cisplatin-induced apoptosis by suppressing NF-kappa B and decreed cell senescence. *BCM Cancer* 2011;11:483.

1 Jefe de la División de Inmunología. Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco. México

2 Cirujano oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología de México. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Alejandro Bravo Cuellar. Sierra Mojada 800. Col. Independencia. C.P. 44340. Guadalajara, Jal. México. Teléfono: (52-33) 3618 9410. *Correo electrónico:* abravocster@gmail.com

Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD

Outcomes in the treatment of locally advanced breast cancer in the department of Oncology from General Hospital of Mexico

Yicel Bautista-Hernández,¹ Oscar Rubio-Nava,² Heynar Pérez-Villanueva,³ José de Jesús González-Avendaño,⁴ Jesús Portillo-Reyes,⁴ Pomponio José Lujan-Castilla.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama localmente avanzado en mujeres, requiere de un tratamiento multidisciplinario, puesto que tiene un comportamiento más agresivo.

Objetivo: Determinar sobrevida total y libre de enfermedad, así como control local y factores pronósticos, relacionados con el manejo otorgado en nuestra institución en esta patología.

Material y método: Estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo, de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica III, tratados en la Unidad de Oncología del Hospital General de México, durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a julio de 2010. El análisis estadístico mediante el sistema estadístico SPSS versión 17,

▷ ABSTRACT

Introduction: The locally advanced breast cancer in women needing a multidisciplinary treatment, because has a behavior more aggressive.

Objective: Determine total survival and disease free survival, so as local control and prognostic factors relationships with the management given in our institution in this pathology.

Material and method: Longitudinal, descriptive and retrospective study of patients with breast cancer in clinical stage (III) treated in the Oncology Unit from General Hospital of Mexico, from January 2005 to July 2010. The statistic analyses was with version 17 SPSS, utilizing frequencies, Chi² test, Cox regression model for analyses uni and multivariate and Kaplan-Meier survival curves.

1 Médico encargado del Departamento de Braquiterapia, Servicio de Radioterapia del Hospital General de México OD. México D.F., México.

2 Médico Radio-Oncólogo, egresado del Servicio de Radioterapia del Hospital General de México OD. México D.F., México.

3 Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia del Hospital General de México OD. México D.F., México.

4 Médico Residente de Gineco-Oncología en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. México D.F., México.

5 Jefe del Servicio de Radioterapia del Hospital General de México OD. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Yicel Bautista Hernández. Calle Encinos N° 2. Col. Ampliación Tlacoyaque. Del. Álvaro Obregón. C.P. 01859. Teléfono: 5810 6552. Correo electrónico: yiselbautista@prodigy.net.mx

utilizando frecuencias, prueba de *ji cuadrada*, regresión de Cox para análisis uni y multivariado y determinación de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: Quinientos ocho pacientes fueron incluidas, la media de edad fue 51.64 años. Las pacientes se manejaron con diversos esquemas de tratamiento, dos fueron las principales terapias: 59.9% recibieron quimiorradioterapia secuencial (neoadyuvante) prequirúrgica, seguido de quimioterapia de consolidación y 23.8% recibieron quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica, seguido de quimioterapia de consolidación y radioterapia adyuvante, 17.1% se manejaron con otros esquemas. Cuatrocientos treinta y cinco se llevaron a mastectomía radical modificada, 62.3% fueron del grupo quimiorradioterapia neoadyuvante, 36% del grupo de quimioterapia neoadyuvante, 0.9% recibió radioterapia prequirúrgica y 0.6% no recibió neoadyuvancia. La histología más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante, la media del tumor patológico residual fue 1.9 cm, 385 tuvieron bordes, lecho, invasión linfovascular y perineural negativos y 187 ganglios negativos. El 49.9% tuvieron receptores positivos, 62.9% Her2/Neu negativo y 73 triple negativo. La media de seguimiento fue de 37.17 meses, la supervivencia total fue 95.9% y la supervivencia libre de enfermedad de 87.8%, El mejor resultado histopatológico postquirúrgico fue con el esquema de quimiorradioterapia neoadyuvante, siendo significativa con *ji cuadrada* ($p < 0.001$), pero como predictor de supervivencia y control tumoral el grupo de quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica fue mejor ($p < 0.001$). Sólo los factores histopatológicos en un análisis multivariado, fueron significativos para supervivencia ($p < 0.008$). Al final del estudio 74.4% estaban sin actividad tumoral (62.8% vivas, 15.2% pérdidas) y 25.6% con actividad (6.3% vivas y 11.6% pérdidas).

Conclusión: El control tumoral y supervivencia en el esquema de quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica, ofrece resultados comparables con lo reportado en la literatura.

Palabras clave. Cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia convencional, triple negativo.

Results: Five hundred and eight patients were included, the median age was 51.64%. To be given different schedules of treatment, two were the principles: 59.9% received chemo-radiotherapy sequence (neoadjuvant) presurgical followed of chemotherapy of consolidation, 23.8% received neoadjuvant chemotherapy presurgical followed of chemotherapy of consolidation and adjuvant radiotherapy, 17.1% to be management with others schedules. Four hundred thirty-five taken for modified radical mastectomy, the histology most frequently was infiltrate ductal carcinoma, the medium pathology tumor residual was 1.9 cm, 385 patients had margin, surgical bed, linfo-vascular invasion and perineural negatives and 187 nodes negatives. The 49.9% haven receptors positives, 62.9% Her2/Neu negative and 73 negative triple. The follow-up was 37.17 months, the total survival was 95.9% and disease free survival of 87.8%, the best histopathology postsurgical result was got-up with chemo-radiotherapy neoadjuvant schedule, been significant with χ^2 ($p < 0.001$), but as survival predictor and tumoral control the group with neoadjuvant chemotherapy presurgical was best ($p < 0.001$) and only the histopathology factors in the multivariate analyses were significant for survival ($p < 0.008$). At finish to study 74.4% were without tumoral activity (62.8% lives and 15.2% lost) and 25.6% with activity (6.3% lives and 11.6% lost).

Conclusion: The control tumoral and survival in the schedule of neoadjuvant chemotherapy presurgical given results similar with the literature.

Keywords. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, conventional radiotherapy, negative triple.

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres. Actualmente, hay 4.4 millones de mujeres vivas con enfermedad.^{1,2} El tratamiento óptimo de

cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), requiere un abordaje multidisciplinario para lograr una efectividad máxima.³

El CMLA es un término relativamente inespecífico: se refiere a tumores voluminosos e invasivos con diversos

grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular. De forma más común se refiere a estadios III, con enfermedad primaria y ganglionar avanzada sin evidencia de metástasis a distancia.^{3,4}

El CMLA puede tener procesos biológicos divergentes, mujeres de edad avanzada pueden tener un tumor biológicamente indolente que se caracteriza por la capacidad de respuesta al tratamiento hormonal, por una alta expresión de receptores de estrógenos (RE), bajo grado y un índice proliferativo bajo.⁵ Por el contrario, pacientes jóvenes pueden presentar RE-negativos, tumores de alto grado con un índice de proliferación acelerado, aunque ambas presentan clínicamente una enfermedad localmente avanzada, el comportamiento biológico será diferente.

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) es un subtipo agresivo de CMLA. Los pacientes tienen una peor evolución, porque las características biológicas incluyen: grado nuclear alto, menor expresión de RE y mayor expresión de marcadores asociados como p53, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), HER2, RhoC y GTPasa.⁶⁻⁸

La expresión de RE y progesterona (RP) en las células tumorales, llevó al inicio de terapias antiestrógeno, a que aquellos RE-positivo respondan a antiestrógenos y los RE-negativo, eran refractarios.⁹ En un análisis de 189 tumores de mama, mostraron que la amplificación del oncogén HER2/neu ocurre en el 25% a 30% de las muestras¹⁰ y predice pobres resultados clínicos. Esta es la base para el desarrollo de terapias blanco.^{11,12}

Los subtipos moleculares en cáncer de mama predicen resultados clínicos como respuesta al tratamiento, sobrevida libre de enfermedad (SVLE) y sobrevida total (SVT). Varias revisiones han confirmado estos subtipos: 1) Luminal (subtipo A y B) con RE-positivos, 2) subtipo Basal-Like (BL) representan hasta el 15% al 20% de todos los cánceres de mama, caracterizado por una alta expresión de genes comunes al mioepitelio y genes de proliferación, pero baja expresión RE y HER2, y 3) el erbB2-like/HER2-like (sobrexpresado), que muestra alta expresión de genes de proliferación y HER2-relacionados, así como baja expresión de genes de RH relacionados.¹³⁻¹⁵ En una revisión de 49 pacientes con CMLA, se determinó que no hay diferencia significativa en la supervivencia entre estos subtipos.¹³ Los subtipos BL y HER2-sobrexpresado mostraron peor pronóstico por un tiempo de progresión y SVT cortos.

Los pacientes del subtipo luminal A (LA), tuvieron mejor pronóstico en comparación con todos los grupos, y el luminal B (LB) tuvo un resultado intermedio. Los

subtipos luminal son los más heterogéneos con respecto a la biología y los resultados.¹³⁻¹⁷ Tumores LB tienen una expresión variable de HER2 y son más proliferativos que LA, así éstos tienen peores resultados comparados con LA, a pesar de ser RE-positivo. La asociación del subtipo molecular con características clínicas, difieren significativamente con la edad, raza, menopausia, afección ganglionar, grupo histológico, grado tumoral e índice mitótico.¹⁸ Estudios subsecuentes han confirmado que tumores basal-like son más frecuentes en pacientes jóvenes y afroamericanas,^{19,20} y tienen características más agresivas: grado nuclear e índice mitótico alto e histología desfavorable.

Recientemente se identificó un grupo de pacientes denominadas triple negativo (TN), representa hasta el 15% de los casos y tienen similitud con el subtipo molecular BL, porque no hay expresión de HER2-neu y los RH son negativos.¹⁷ Generalmente son: mujeres jóvenes (premenopáusicas) afroamericanas en etapa clínica (EC) III y IV, grado 3 y asociadas al subtipo BL. Además la mutación de p53 y del gen o la vía de BRCA1 es frecuente. Tienen pobre pronóstico con alto porcentaje de metástasis viscerales, pulmonares y cerebrales.^{17,20}

El tratamiento multidisciplinario de CMLA con terapia sistémica, cirugía y radioterapia, ha mejorado la sobrevida. Antes del uso de quimioterapia, la supervivencia a cinco años era de aproximadamente 25%, en pacientes con enfermedad localmente avanzada.²¹ El tratamiento combinado produce una tasa de supervivencia a cinco años en pacientes EC IIIA quirúrgica y IIIB no quirúrgica del 80% y 45%, respectivamente.²¹ Sin embargo, pacientes con EC III y predictores pronóstico idénticos, siguen teniendo resultados muy variables, porque muchas desarrollan una rápida progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento actual. El descubrimiento de los subtipos moleculares ha evidenciado resultados heterogéneos en CMLA, lo que lleva a identificar predictores de respuesta al tratamiento y supervivencia en función del perfil molecular del tumor.

El tratamiento de pacientes TN es complejo, con mutación de p53 hay resistencia a las antraciclinas. El subtipo molecular BL tiene buenos resultados con paclitaxel y con mutación de BRCA1, el manejo con ciclofosfámido y doxorubicina es una opción.¹⁹⁻²¹

El uso de quimioterapia (QT) preoperatoria ha proporcionado la oportunidad para investigar los mecanismos moleculares de la respuesta del tumor a la terapia,²²⁻³¹ así se demostró que la tasa de respuesta patológica completa (RPC) (definida como tumor no invasivo en el tejido mamario y axilar removido en la cirugía), difiere considerablemente entre los subtipos moleculares.

El subtipo LA tiene una tasa muy baja de RPC en pacientes tratados con una variedad de regímenes de QT preoperatoria, por el contrario hay una alta tasa de respuesta en BL y subtipos HER2. El subtipo LB se asocia con una tasa de respuesta intermedia.²⁵⁻³⁰

Los objetivos de QT neoadyuvante (NAD) en CMLA, incluyen disminución del tumor primario para permitir cirugía (incluyendo cirugía conservadora en algunos casos), erradicación temprana de micrometástasis, prolongación de la supervivencia y mejoría en la calidad de vida. Los estudios iniciales de QT NAD *vs* adyuvante, fueron basados en el NSABP-B18 y B27, éstos concluyen que la RPC es un factor predictor de sobrevida con la neoadyuvancia, pero en enfermedad inicialmente quirúrgica, los ensayos de QT NAD *vs* adyuvante mostraron resultados equivalentes.³²⁻³⁴

Los primeros estudios de QT NAD en CMLA, basado en regímenes de antraciclinas, obtienen una tasa de RPC del 4% al 33% y mejoran la tasa de supervivencia (25% a 10 años), en comparación con la experiencia histórica de terapia local sola.³⁵⁻³⁹ Estudios más recientes se han centrado en la incorporación de nuevos agentes (en particular, taxanos). Un estudio fase III en tumores de gran tamaño (≥ 3 cm), mostró superioridad en la adición secuencial de cuatro ciclos de docetaxel, después de cuatro ciclos de neoadyuvancia con antraciclinas (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona, CVAP) en comparación con ocho ciclos seguidos de este régimen.^{40,41} La respuesta clínica temprana, se asocia con mayor RPC y mejores resultados a largo plazo, no hay mejoría con cursos medios de QT con interrupción basada en la presencia o ausencia de respuesta. En el estudio GEPAR TRIO,^{42,43} los pacientes recibieron dos ciclos de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) neoadyuvante, el 30% no respondieron clínicamente (definido como la falta de disminución del tamaño menor al 50% por ecografía) y se aleatorizaron para recibir cuatro ciclos más, de TAC y cuatro de capecitabina y vinorelbina antes de cirugía. La tasa de RPC fue de 5.3% y 6% para TAC y vinorelbina y capecitabina, respectivamente. El ensayo (ABERDEEN) evaluó la respuesta clínica temprana,⁴⁴ todos los pacientes recibieron cuatro ciclos de neoadyuvancia con CVAP y en base a la respuesta, los pacientes con enfermedad estable o progresiva fueron cambiados a cuatro ciclos de docetaxel. La RPC en éstos fue del 2%, lo que sugiere que tumores que no responden a un régimen de QT es poco probable que muestren una respuesta mayor a otro. Los pacientes con respuesta clínica parcial o completa en los primeros cuatro ciclos de CVAP, se asignaron al azar para recibir cuatro ciclos más de CVAP o cuatro de docetaxel, la RPC fue

dos veces mayor en el grupo que cambió a docetaxel (31% *vs* 16%) y también la SVLE y SVT fueron significativamente superiores.⁴⁴ Ambos estudios sugieren que un plan de tratamiento, debe ser diseñado desde el principio y no debe ser alterado basado en la respuesta temprana, a menos que haya evidencia clara de progresión de la enfermedad. En cambio, en la terapia en pacientes que no responden clínicamente, no ha demostrado aumento en la RPC o SVT. Los pacientes con progresión durante la NAD sistémica, se deben cambiar a un régimen alternativo que pueda ofrecer mejor resultado.⁴⁴

La alta tasa de respuesta con QT NAD, incrementa la posibilidad de una cirugía más conservadora (lumpectomía más disección ganglionar) en lugar de una mastectomía radical (manejo estándar), ya que siguen los mismos principios que en etapas iniciales, y en ciertas instituciones se indica en seis pacientes seleccionadas. La recurrencia en la mayoría de las pacientes es generalmente a distancia, así la posibilidad de una cirugía más conservadora no compromete SVLE o SVT, y en recurrencia local es posible el rescate con mastectomía.⁴⁵

El tratamiento con radioterapia (RT) sola en CMLA, no ofrece buenos resultados (la tasa de control local es de 54% a 64% y de SVLE menor del 25%). La RT NAD no es un régimen establecido en CMLA, aunque algunos reportes indican que puede ofrecer un procedimiento quirúrgico más conservador con adecuado control, hay un efecto aditivo o supraaditivo al combinarla con QT. El manejo QT-RT concomitante como NAD es aún más raramente utilizado, son pocos los estudios que muestran una mayor RPC (por ejemplo, estudio S14, fase II).⁴⁶

Generalmente el uso de RT es como adyuvancia posmastectomía, y el impacto del subtipo molecular en la respuesta a la radiación, fue recientemente investigado con 1 000 pacientes radiadas posmastectomía incluidas en el estudio Danés (DBCG82).⁴⁷ Las características de alto riesgo incluyeron tumores grandes (mayor de 5 cm), ganglios linfáticos positivos o invasión del tumor primario a la piel adyacente o fascia pectoral. Los subtipos BL y HER2 sobreexpresado, no mostraron una reducción en la recurrencia en paciente radiadas posmastectomía, en comparación con el subtipo luminal. Una explicación para el aumento de la tasa de recurrencia local, podría estar relacionada con la agresividad intrínseca de las células supervivientes de estos tumores.⁴⁷ En el análisis Harvard, 793 mujeres tratadas con cirugía conservadora seguida de radiación,⁴⁸ tuvieron un incremento significativo en recurrencia local a los cinco años en BL y subgrupos HER2-sobreexpresado (7.1% y 8.4%, respectivamente) en comparación con subgrupos luminal A y B (0.8 % y 1.5%, respectivamente). Reportes previos no

indican aumento en la recurrencia local ipsilateral en BL y TN tratadas con cirugía conservadora y radioterapia.^{49,50} Hay algunas diferencias entre estos reportes y el estudio de Harvard, la tasa global de recurrencia local fue muy superior en estudios anteriores (13% de Dent y colaboradores,⁴⁹ 17% para Haffty y colaboradores⁵⁰ vs 1.8% Nguyen y colaboradores⁴⁸). Aún con la discrepancia en la recurrencia en estos reportes, todos muestran aumento en la tasa de metástasis a distancia (visceral) y disminución de SVT en pacientes BL. Tumores LA desarrollan mayor enfermedad metastásica a hueso y HER2 sobreexpresado, BL y TN tienen predilección por metástasis a cerebro.^{51,52} Este efecto puede ser causado por falta de penetración de trastuzumab (TZM), a través de la barrera hematoencefálica. Hay un efecto protector en tumores RE-positivo para metástasis cerebrales, lo que sugiere que no tienen la propiedad biológica de metastatizar.^{48,50}

Tumores RH negativo/HER2 positivo, pueden tener un beneficio menor a la radiación después de mastectomía, lo que indica una relativa radioresistencia de este subtipo. Los datos aunque limitados indican que la sobreexpresión de HER2, se relacionan con radioresistencia.^{53,54} La terapia blanco con TZM se ha convertido en una terapia estándar para pacientes HER2 positivo, pudiendo alterar la sensibilidad de este subtipo a la radiación y resultar en una mejoría del control local, sin embargo los datos clínicos y resultados aun son limitados.

La consolidación de QT posquirúrgica debe indicarse, los estudios reportan beneficio en el control de la enfermedad. El régimen utilizado en NAD es el que debe continuar, si hubo respuesta o valorar el resultado patológico para definir el mejor esquema que incluya taxanos. Aún es tema de debate, el mejor agente de QT que debe indicarse para consolidar. En pacientes con progresión de la enfermedad, deben valorarse otras líneas de quimioterapia, así como terapia molecular.⁵⁴

El objetivo de este estudio es mostrar los resultados en cuanto a sobrevida total, sobrevida libre de enfermedad, control tumoral y factores pronósticos obtenidos con el manejo oncológico de pacientes con CMLA en nuestro Servicio.

▷ MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo de pacientes con CMLA, tratados durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a julio de 2010, en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Se incluyeron pacientes de cualquier edad con diagnóstico de cáncer de mama, confirmado por biopsia en EC III (cualquier T, N2M0, T3N1M0, cualquier T, N3M0 y T4, cualquier N, M0). La terapia debía

otorgarse en el Servicio de Oncología y tener mínimo, seis meses de seguimiento. Se excluyen pacientes con enfermedad a distancia al momento del diagnóstico, lo mismo que pacientes con enfermedad bilateral sincrónica o metacrónica o bien con segundo primario. Pacientes que recibieron alguna modalidad de tratamiento fuera del Hospital se excluyeron, igualmente con un seguimiento menor al mencionado.

Los datos de las variables del estudio fueron obtenidos, a través del expediente clínico del archivo del Servicio de Oncología. La determinación de receptores hormonales y HER2/Neu fue con estudio inmunohistoquímica (IHQ), mediante la muestra de biopsia diagnóstica o de la pieza quirúrgica, en caso de cirugía (mastectomía radical modificada, MRM). La evaluación de toxicidad por radioterapia fue mediante la escala del RTOG y de quimioterapia con NCCI. Posteriormente, los datos se analizaron mediante el sistema estadístico SPSS versión 17, utilizando frecuencias, prueba de *ji cuadrada*, regresión de Cox para análisis uni y multivariado y determinación de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

▷ RESULTADOS

Se incluyeron 508 pacientes de 800 analizadas (292 se excluyeron por falta de criterios). La media de edad fue 51.64 años (rango entre 26-102). Trescientos ochenta y cinco pacientes (75.8%) no tuvieron enfermedades comórbidas. La clasificación TNM, EC y subtipo histológico se muestran en la **Tabla 1**. La media del tamaño inicial del tumor primario fue de 6.4 cm (rango 0-19) y la de ganglios axilares 2.3 cm (rango 0.5-8), la distribución por tamaño se muestra en la **Tabla 2**. Los ganglios axilares clínicamente estaban libres en el 69.9% (335 pacientes), fijos 21.7% (110) y no reportados 8.5%.

Diferentes esquemas de tratamientos fueron planeados, pero hubo dos principales: 300 pacientes (59.1%) se programaron con QT-RT secuencial (neoadyuvante) prequirúrgica (MRM más disección axilar nivel I y II), seguida de QT de consolidación. Ciento veintiún pacientes (23.8%) a QT neoadyuvante prequirúrgica, seguido de QT de consolidación y RT adyuvante, y el 17.1% a otros esquemas de tratamiento (**Tabla 3**).

Cuatrocientos cuarenta y cinco pacientes (87.6%) de 508, recibieron QT NAD en alguno de los esquemas de tratamiento, 409 de 445 (91.9%) recibieron el esquema habitual 5-fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC), 28 pacientes FAC-paclitaxel, en cuatro se cambió adriamicina por metotrexato (CMF), cinco únicamente AC, uno recibió docetaxel y otra paclitaxel. El número de ciclos también fue heterogéneo, el máximo 16 y el mínimo un ciclo, 85.1% (379 pacientes) recibieron

Tabla 1.

Características clínicas.

| Clasificación TNM | N (508 pacientes) | Porcentaje (100%) |
|------------------------|--------------------|-------------------|
| T4BN2AM0 | 149 | 29.3 |
| T3N1M0 | 102 | 20.1 |
| T3N2AM0 | 91 | 17.9 |
| T2N2AM0 | 70 | 13.8 |
| T4BN1M0 | 42 | 8.3 |
| T3N3AM0 | 26 | 5.1 |
| T4BN3CM0 | 15 | 3.0 |
| T1BN2AM0 | 4 | 0.8 |
| T4BNOM0 | 4 | 0.8 |
| TisN2AM0 | 1 | 0.2 |
| T3NOM0 | 1 | 0.2 |
| T3N3CM0 | 1 | 0.2 |
| T4AN2AM0 | 1 | 0.2 |
| T4CN2AM0 | 1 | 0.2 |
| ETAPA CLÍNICA (EC) | N (508 pacientes) | Porcentaje (100%) |
| IIIA | 269 | 53.0 |
| IIIB | 197 | 38.8 |
| IIIC | 42 | 8.3 |
| HISTOLOGÍA POR BIOPSIA | N (508 pacientes) | Porcentaje (100%) |
| Carcinoma ductal | 460 | 90.6 |
| Carcinoma lobulillar | 41 | 8.1 |
| Carcinoma mucinoso | 6 | 1.2 |
| Carcinoma medular | 1 | 0.2 |

cuatro ciclos. Seis de 28 pacientes que se manejaron con FAC-paclitaxel, recibieron ocho ciclos y dos casos 16. La respuesta a la QT NAD fue en el 35.7% (159 pacientes) menor del 50% en el tumor primario, pero mayor del 50% a nivel ganglionar, 31% (138) tuvo respuesta mayor del 50%, tanto en el primario como a nivel ganglionar y 17.5%, la respuesta fue mayor del 50% en el primario, que a nivel ganglionar. Treinta y seis pacientes (8.1%) tuvieron respuesta clínica completa (RCC), 21 no presentaron respuesta y en 13 sin reporte. La toxicidad por QT en 39.10% (174 pacientes) fue hematológica grado uno, del tipo de la neutropenia, 20% (89) hematológica grado dos, 16.1% gastrointestinal grado uno y 5.6% grado dos. El 18.8% (84 pacientes) no tuvo toxicidad.

Trescientos trece pacientes fueron programadas inicialmente para recibir RT prequirúrgica: dos con RT más HT, dos con RT sola y 309, recibieron QT previamente en algún esquema. Veintiún casos con RCC a la QT no recibieron RT, así 292 se manejaron con RT

Tabla 2.

Tamaño inicial del tumor primario y de los ganglios linfáticos axilares.

| Tamaño inicial del tumor primario (cm) | n (508 pacientes) | Porcentaje (100%) |
|--|-------------------|-------------------|
| 0-2.5 | 10 | 2.0 |
| 3.0-3.5 | 17 | 3.4 |
| 4.0-4.5 | 68 | 13.4 |
| 5.0-5.5 | 109 | 21.5 |
| 6.0-6.5 | 120 | 22.7 |
| 7.0-7.5 | 63 | 12.4 |
| 8.0-9.0 | 64 | 12.6 |
| 10.0-11.0 | 30 | 5.9 |
| 12.0-19.0 | 27 | 5.2 |
| Tamaño inicial de ganglios axilares (cm) | n (508 pacientes) | Porcentaje (100%) |
| 0.5-1.5 | 144 | 28.3 |
| 2.0-3.0 | 305 | 60.0 |
| 3.5-4.5 | 29 | 5.7 |
| 5.0-6.0 | 19 | 3.8 |
| 6.5-8.0 | 7 | 1.4 |

preoperatoria: 273 con RT convencional (energía de 1.25mV) con dos campos tangenciales y un campo axilo-supraclavicular, y 19 con RT conformada (18 con 6mV y uno con 10mV), con los mismos campos. La dosis indicada fue 50Gy en 288 pacientes, 50.4Gy en un caso, 35Gy en dos y 30Gy en uno. Las dosis hipofraccionadas fueron para acortar el tiempo de tratamiento, en las dos pacientes que se manejaron solo con RT. La respuesta en 230 de 292 pacientes (78.7%) fue de más del 50%, en el tumor primario y a nivel ganglionar, 45 respondieron mayor al 50% en el primario pero no a nivel ganglionar. Trece tuvieron mayor del 50%, respuesta ganglionar y menor del 50% primario, sobre todo en tumores mayor de 8 cm. Dos pacientes sin respuesta, se enviaron a una segunda línea de QT y en dos no se reportó respuesta. Ochenta y cuatro pacientes no tuvieron toxicidad, 111 presentaron radiodermatitis seca grado uno y 50 grado dos, en la región de la cicatriz, seis pacientes radiodermatitis húmeda grado uno y tres pacientes grado dos, a nivel axilar. Radiodermatitis mixta grado uno y dos en cinco casos, en 33 no se reporta. Cuatrocientos treinta y cinco de 452 pacientes fueron operadas, porque 17 suspendieron cirugía por motivos personales. Ciento treinta y seis pacientes que recibirían QT neoadyuvante en los esquemas programados, aumentó a 157 porque 21 tuvieron RCC a la QT. La **Tabla 4** muestra la modalidad de cirugía.

La histología definitiva y los factores histopatológicos (FHP) se indican en la **Tabla 5**. La media del tamaño

Tabla 3.

Esquemas de tratamiento.

| Esquemas | Pacientes | Porcentaje |
|----------------|-----------|------------|
| QX-QT-RT-QT | 3 | 0.59 |
| QT-QX-QT-RT | 121 | 23.82 |
| QT-RT-QX-QT | 300 | 59.06 |
| QT-RT | 54 | 10.63 |
| QT-RT-QT-QX-QT | 9 | 1.77 |
| RT-QX | 2 | 0.39 |
| QT-QX-RT-QT | 15 | 2.95 |
| H+RT+QX+QT | 1 | 0.2 |
| RT-QX-QT | 1 | 0.2 |
| HT Sola | 2 | 0.39 |
| TOTAL | 508 | 100 |

Qx (cirugía), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), HT (hormonoterapia).

del tumor patológico fue 1.9 cm (0-13), en 22 de 435 pacientes no se reportó el tamaño, 75 estaban sin tumor, el residual en 114 fue 2 cm, el resto fue 1 cm o 3 cm y un caso de 13 cm. La media de ganglios patológicos positivos fue 2.85 (0-49), uno de 435 no se reportó, 172 pacientes tuvieron uno a cuatro positivos, ocho tuvieron 18 y un caso 49, el resto quedó distribuido, 187 tuvieron ganglios negativos. Si consideramos RPC tanto del primario como a nivel ganglionar, 45 de 435 la tuvieron. El número de GL resecaados no se reportó en tres casos, 72 se resecaaron cinco a 10, 149 (11-15), 132 (16-20), 51 (21-25) y 28 (26-30). En la prueba *ji cuadrada* de Pearson hay significancia estadística del menor tamaño residual y ganglios positivos, así como mayor número de éstos resecaados ($p < 0.001$, $p < 0.002$ y $p < 0.001$, respectivamente), en el esquema QT-RT secuencial prequirúrgica. Pero sin significancia en la RPC ($p = 0.13$) y FHP ($p < 0.4$), aunque en un análisis univariado éste último sí es significativo ($p = 0.0001$), con este esquema. En la **Tabla 6**, se presenta la expresión de RH y de HER2Neu. Setenta y tres de 508 pacientes fueron TN.

Solamente 394 de 435 operadas, recibieron QT posquirúrgica: 386 como complemento de la neoadyuvancia, tres adyuvante, cinco técnica de Sándwich con RT, 39 no consolidaron la NAD y dos que recibieron RT preoperatoria sola, no recibieron QT adyuvante. El esquema de QT más utilizado tanto para adyuvancia como consolidación fue FAC en 304

Tabla 4.

Secuencia de tratamiento quirúrgico.

| Cirugía | Pacientes | Porcentaje |
|--------------------|-----------|------------|
| QX radical inicial | 3 | 0.6 |
| QX post QT | 157 | 34.7 |
| QX post QT-RT | 271 | 60 |
| QX post RT | 4 | 0.8 |
| Sin QX | 17 | 3.7 |
| TOTAL | 452 | 100 |

QX (cirugía), QT (quimioterapia), RT (radioterapia).

pacientes, paclitaxel en 55 y otros esquemas (19 carboplatino-paclitaxel, nueve paclitaxel-trastuzumab) en 35 por mayor tamaño residual patológico, ganglios positivos y/o HER2Neu positivo. Trastuzumab se utilizó en 10 casos por ser poco accesible y por toxicidad cardiaca, determinada con dos reducciones consecutivas de la fracción de eyección (menor del 75%). La media de número de ciclos de QT fue 4.3 (uno a 15), 328 de 394 pacientes recibieron cuatro ciclos, 23 casos tres ciclos y 16 recibieron 12 (paclitaxel semanal), el resto se distribuyó. La toxicidad por QT posquirúrgica se observa en la **Tabla 7**.

La radioterapia adyuvante se otorgó a 155 pacientes, 21 de éstas fueron las que por respuesta completa a QT continuaron con cirugía, siete no recibieron adyuvancia por motivos propios. Ciento cincuenta y cuatro recibieron 50Gy y un caso 30Gy, 141 se manejaron con energía de 1.25 mV (139 con campos tangenciales y axilosupraclavicular y dos sólo tangenciales), y 14 casos con RT conformal (11 con 6mV y tres con 10mV).

En trescientos cuatro de 508 pacientes se manejó HT (262 tamoxifen, TMX y 42 anastrozol) y dos recibieron TMX, como única modalidad de manejo en el estudio.

El esquema radical de QT-RT secuencial, se otorgó en 54 casos por gran volumen tumoral. Cuarenta y cuatro recibieron 50Gy y el resto dosis menores. Seis ciclos de QT fue lo más común, tres casos recibieron hasta 20 ciclos porque se utilizó una tercera línea de QT.

Tabla 5.

Características histopatológicas posmastectomía.

| Histología definitiva | Pacientes | Porcentaje |
|---|-----------|------------|
| Ductal | 286 | 65.7 |
| Lobulillar | 38 | 8.7 |
| Ductal <i>in situ</i> e infiltrante | 28 | 6.4 |
| Mucinoso | 4 | 0.9 |
| Mixto | 4 | 0.9 |
| Sin tumor | 75 | 17.2 |
| Total | 435 | 100 |
| Factores histopatológicos | Pacientes | Porcentaje |
| Bordes , lecho Qx , ILV y perineural - | 358 | 82.3 |
| Bordes , lecho Qx e invasión perineural - , ILV + | 62 | 14.2 |
| Bordes , lecho Qx, ILV - Invasión perineural + | 1 | 0.2 |
| Bordes , lecho Qx, ILV y perineural + | 1 | 0.2 |
| Bordes , lecho Qx, ILV + Invasión perineural - | 13 | 2.9 |
| Total | 435 | 100 |

Qx, cirugía; ILV, invasión linfovascular.

La media de seguimiento fue 37.17 meses (siete a 79). Al final de la terapia multimodal, 428 pacientes (84.3%) respondieron y estaban sin actividad tumoral (AT) y 80 con actividad: 29 con persistencia, 10 enfermedad a distancia (EAD) y 41 persistencia más EAD.

Mediante *ji cuadrada* de Pearson se correlacionó mayor respuesta al tratamiento con los dos principales esquemas programados, siendo significativo ($p=0.001$). En el grupo QT-QX-QT-RT respondieron 120 de 121 y en el QT-RT-QX-QT, 275 de 300. En los otros esquemas, sólo 33 de 87 respondieron. Sin significancia la respuesta al tratamiento y el estado de los RH, así como expresión de HER2/Neu (209 de 249 pacientes con RE y RP positivo respondieron, 93 de 107 con receptores negativos respondieron, 277 de 318 pacientes con HER-2neu positivo respondieron y 91 de 109 con HER2neu - respondieron). En relación a TN, 67 de 73 pacientes respondieron.

Cincuenta y cuatro pacientes de 428 que respondieron inicialmente, presentaron recurrencia, la media en meses fue 14.65 (seis a 58), por lo menos 15 recurrieron al año. En las curvas de Kaplan-Meier entre esquema inicial de tratamiento y tiempo de recurrencia el Log Rank no muestra significancia ($p=0.28$). Con prueba de

Tabla 6.

Determinación de receptores hormonales y HER2Neu.

| Receptores hormonales | Pacientes | Porcentaje |
|------------------------------|-----------|------------|
| Estrógenos y progestágenos + | 249 | 49.0 |
| Estrógenos + progestágenos - | 66 | 13.0 |
| Estrógenos - progestágenos + | 31 | 6.1 |
| Estrógenos y progestágenos - | 107 | 21.1 |
| No reportados | 55 | 10.8 |
| Total | 508 | 100 |
| Expresión HER2Neu | Pacientes | Porcentaje |
| Negativo | 318 | 62.6 |
| Positivo | 109 | 21.5 |
| Indeterminado | 7 | 1.4 |
| No reportado | 74 | 14.6 |
| Total | 508 | 100 |

ji cuadrada no hay significancia entre recurrencia y el esquema inicial de tratamiento ($p=0.3$), tampoco con TN ($p=0.18$). Los sitios de recurrencia fueron 22 casos EAD (la mayoría metástasis óseas), 15 loco regional (LR), 11 LR más EAD y seis local. Cuarenta y dos de 54 pacientes que recurrieron, fueron TN. Con *ji cuadrada* no hay significancia ($p=0.07$) entre el sitio de EAD y TN.

El tratamiento paliativo en pacientes con AT al final del tratamiento inicial y con recurrencia fue con QT en la mayoría. En 53 casos no se otorgó porque abandonaron su seguimiento o fallecieron,

La curva de SVT de Kaplan-Meier es del 95.9% (**Figura 1**), se registraron 21 pacientes fallecidas y las que se perdieron en el seguimiento, se desconocía su estado. La media del intervalo libre de enfermedad fue 27.03 meses (dos a 68) y la SVLE de 87.8% (IC 95%) (**Figura 2**). Al analizar los esquemas de tratamiento otorgados y la SVT, fue significativo ($p<0.001$), para el esquema QT-QX-QT-RT. En un análisis multivariado con regresión de Cox, los FHP fueron los únicos significativos ($p=0.008$) para SVT (**Tabla 8**), pero en un análisis univariado si hubo significancia entre SV y EC ($p=0.001$) (IC 95%).

Al final del estudio, 378 (74.4%) pacientes estaban sin AT y 130 (25.6%) con AT, (47 con persistencia LR, 31 EAD y 52 ambas). Trescientos setenta y cuatro de 428 casos que estaban sin AT al final del tratamiento, permanecieron en control al final del estudio, 4 de 54 pacientes que recurrieron alcanzaron control al final del estudio y las 50 restantes permanecieron con AT. Al realizar prueba de *ji cuadrada* hubo mayor significancia ($p<0.001$),

Tabla 7.

Toxicidad por quimioterapia posquirúrgica.

| Toxicidad | Pacientes | Porcentaje |
|--------------------------|-----------|------------|
| Ninguna | 152 | 38.5 |
| Hematológica grado 1 | 95 | 24.1 |
| Hematológica grado 2 | 72 | 18.2 |
| Cardiotoxicidad | 7 | 1.7 |
| Neumonitis | 1 | 0.2 |
| Gastrointestinal grado 1 | 25 | 6.3 |
| Gastrointestinal grado 2 | 12 | 3.0 |
| Neuropatía grado 1 | 24 | 6.1 |
| Neuropatía grado 2 | 6 | 1.5 |
| TOTAL | 394 | 100 |

entre el grupo QT-QX-RT y el control al final del estudio (112 de 121 pacientes estaban sin AT), en el grupo QT-RT-QX-RT 238 de 300 y con otros esquemas 28 de 87 pacientes.

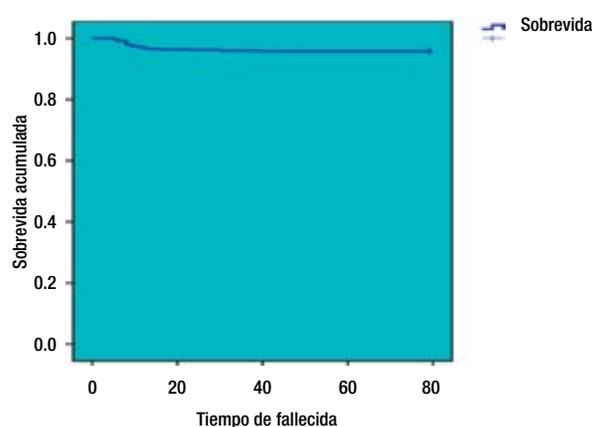
Al desglosar el estado final de las paciente: 319 (62.8%) estaban vivas sin AT (VSAT), 32 (6.3%) vivas con AT (VCAT), 77 (15.2%) pérdidas sin AT (PSAT) y 59 (11.6%) pérdidas con AT (PCAT) (**Figura 3**).

► DISCUSIÓN

El CMLA en mujeres es un reto y el manejo multidisciplinario está indicado, debido a su conducta que está determinada por diferentes factores, la edad es uno de ellos, en nuestra serie la media fue 51.64 años.¹⁻⁴ El 75.8% de las pacientes no tuvieron enfermedades comórbidas, lo que resulta favorable. La EC más frecuente fue IIIA (53%), pero los casos T4bN2AM0 (28.3%) fueron mayor y el pronóstico es más desfavorable. La histología determinada por biopsia fue carcinoma ductal (90.6%), seguido de lobulillar (8.1%) como se describe en las revisiones publicadas.^{3,4} El tamaño tumoral es otro factor pronóstico,^{20,21} la media del tamaño clínico inicial en nuestro estudio fue 6.4 cm, y hasta un 21.7% tenían 6 cm antes de la terapia. Lo mismo que el tumor primario, el estado de los ganglios es importante, la media del tamaño clínico inicial fue 2.3 cm y hasta el 32.5% tenían 2 cm de tamaño ganglionar axilar, en cuanto a su fijación a planos profundos, sólo el 21.7% estaban fijos y el 69.9% libres. Los datos comentados demuestran lo avanzado de la EC, diferentes esquemas de manejo se otorgaron, pero hubo dos principales: 1) QT-RT secuencial

Figura 1.

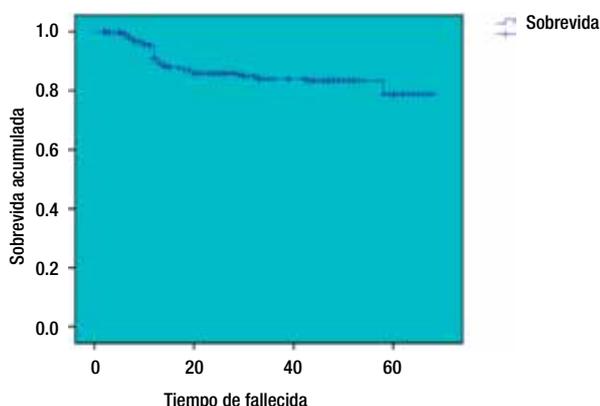
Curva de sobrevida total (Kaplan-Meier).



prequirúrgica seguido de QT de consolidación (59.1%) (QT-RT-QX-RT) y 2) QT neoadyuvante prequirúrgica seguido de QT de consolidación y RT adyuvante (23.8%) (QT-QX-RT-RT), y 17.1% otros esquemas (la diversidad de éstos, fue determinado por el juicio clínico y las condiciones de la paciente). El manejo de QT NAD en CMLA es uno de los tratamientos estándar previo a cirugía, con la finalidad de hacer reseccable el tumor y erradicar micrometástasis,³⁰⁻³⁵ los estudios iniciales de NSABP-B18 y B27 comparan QT NAD y adyuvante dando beneficio a la NAD en etapas avanzadas, ya que demuestran que la RPC es un factor predictor de SVT²⁵⁻²⁷ y en nuestra serie fue el segundo esquema más indicado y aunque el tratamiento de RT secuencial o concomitante con QT prequirúrgica no es estándar fue el más utilizado, la decisión del mismo fue en base a lo avanzado de la enfermedad. Los agentes quimioterapéuticos de primera línea en la NAD son las antraciclinas, que mejoran la tasa de supervivencia hasta un 25% a diez años y obtienen una RPC de 4% a 33%.^{25,27} En nuestra serie, el 87.6% recibieron NAD en alguna modalidad de manejo inicial, 409 casos con antraciclinas a base de FAC, similar a lo reportado en la literatura médica.⁴⁰⁻⁴³ Estudios recientes indican, que agentes como taxanos tienen buena respuesta tanto clínica como en relación a la RPC, aunque algunos estudios reportan que si el tumor no responde a un esquema inicial, es menos probable que responda a otro régimen.^{41,44} Se otorgaron taxanos en 28 pacientes que tuvieron pobre respuesta a antraciclinas y en dos casos, como monoterapia. Es evidente que una vez propuesto un esquema inicial, no debe ser modificado

Figura 2.

Sobrevida libre de enfermedad (Kaplan-Meier).



a menos que haya evidencia de progresión de la enfermedad, esto porque al no tener respuesta clínica no se ha visto que aumente la RPC o mejore SVT. Algunos estudios proponen llevar la NAD hasta ocho ciclos, comparado con los cuatro que se manejaba como estándar. En nuestro estudio, 379 recibieron cuatro, cuando se agregó paclitaxel al esquema inicial de FAC se incrementaron a más de ocho.

El 35.7% respondieron a QT NAD, más a nivel ganglionar que en el tumor primario, probablemente porque la media del tamaño ganglionar fue 2.3 cm, la respuesta en el 31% fue mayor del 50%, tanto en el primario como ganglionar, y aún así se enviaron a RT prequirúrgica, porque estaban programadas en este esquema. El 17.5% tuvieron mayor respuesta ganglionar (superior al 50%), que en el primario porque el tumor inicial era mayor de 8 cm. Sólo en el 8.1% se obtuvo RCC. La toxicidad hematológica fue la más frecuente y estuvo asociada al esquema de FAC.

En la mayoría de los casos la RT prequirúrgica fue con energía de Cobalto 60 y dosis de 50Gy. El 78.7% que tuvieron mayor del 50% de respuesta ganglionar y del primario, fueron las que habían tenido buena respuesta con QT NAD. La mayoría de los pacientes como era de esperar, tuvieron radiodermatitis seca grado uno y dos, debido a la energía utilizada, pero en 84 casos no hubo toxicidad.

La cirugía realizada en nuestras pacientes fue MRM más disección axilar (nivel I y II), en ninguna se ofreció cirugía conservadora aún con RCC a la NAD, no es estándar pero puede tener beneficio al no comprometer la SVLE y SVT.⁴⁵ Son pocos los estudios a favor de RT prequirúrgica,^{45,46} al analizar nuestros resultados histopatológicos definitivos, encontramos que utilizar QT-RT secuencial prequirúrgica *vs* QT NAD ofrece mejor respuesta patológica en relación al residual del primario,

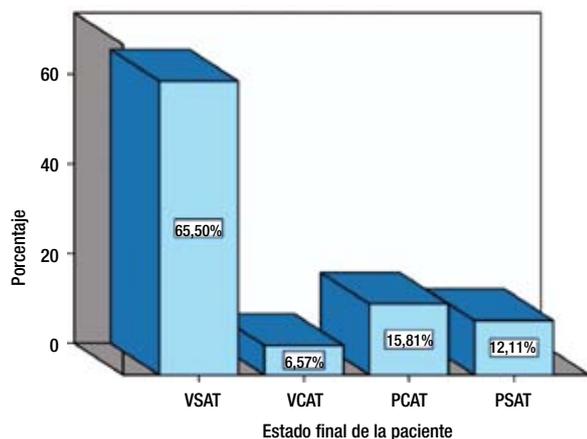
Tabla 8.

Análisis estadístico de factores con impacto en sobrevida total.

| Factores | SE | Sig. | CI 95% | |
|-----------------------------------|--------|-------|--------|-------|
| | | | Bajo | Alto |
| Edad | 0.045 | 0.756 | 0.902 | 1.078 |
| Etapa clínica | 55.2 | 0.954 | 0.000 | 1.257 |
| Tumor inicial (cm) | 0.173 | 0.510 | 0.798 | 1.574 |
| Histología definitiva | 0.220 | 0.830 | 0.620 | 1.468 |
| Factores histopatológicos | 0.273 | 0.008 | 1.211 | 3.533 |
| Tamaño patológico del tumor | 0.400 | 0.266 | 0.292 | 1.404 |
| No Ganglios linfáticos + | 0.048 | 0.247 | 0.962 | 1.162 |
| No Ganglios linfáticos resecaados | 0.423 | 0.650 | 0.529 | 2.777 |
| Triple Negativo | 49.265 | 0.874 | 0.000 | 3.582 |

SE, desviación estándar; Sig, significancia; CI, intervalo de confianza.

Figura 3.
Estado final del paciente.



VSAT, viva sin actividad tumoral; VCAT, viva con actividad tumoral; PCAT, pérdida sin actividad tumoral; PSAT, pérdida sin actividad tumoral.

ganglios positivos y ganglios resecaados con significancia estadística. Sólo en un análisis univariado, los FHP favorables fueron significativos ($p=0.001$), al adicionar RT a la QT prequirúrgica. La RPC no tuvo significancia al recibir QT NAD sola o con RT prequirúrgica. En nuestra revisión no se analizaron los subtipos moleculares por no contar con la tecnología necesaria, son importantes en la respuesta al tratamiento porque la biología tumoral depende también de estos factores y la SVLE y SVT se ve influenciada por éstos.^{13-19,23,28}

Por otra parte, el 49% tuvieron RE y RP positivos, por lo cual la respuesta a la HT en 304 pacientes se vio favorecida, sobre todo con TMX en posmenopáusicas. La expresión de HER2Neu fue negativo en 62.6% y positivo en 21.5% y el manejo con TZM fue limitado. Setenta y tres pacientes fueron TN en nuestra serie, generalmente tienen una evolución más agresiva, menor respuesta al tratamiento y mayor posibilidad de EAD, sobre todo cuando se asocia al subtipo Basal-Like,^{17,18,52} pero en nuestra revisión no son significativos para la respuesta al tratamiento, aunque fueron pocos casos.

La consolidaron de la QT NAD fue en la mayoría también con FAC y algunos casos con taxanos, por factores patológicos adversos. A diferencia de la NAD, la mayoría (152) no tuvo toxicidad.

La radioterapia adyuvante es el estándar de tratamiento en CMLA, en la mayoría de las series. En nuestro caso, sólo 155 pacientes la recibieron. La RT ofrece control local, pero el estudio Danés⁴⁷ no muestra impacto en SVT, y su papel en reducir la recurrencia en subtipos

moleculares BL y HER2Neu-sobreexpresado es limitado, porque estos subtipos modifican la respuesta al tratamiento.

La media del seguimiento en este estudio fue 37.17 (siete a 79 meses). Al finalizar los esquemas de tratamiento, el 84.3% respondieron y estaban sin AT, teniendo mayor significancia ($p=0.001$) el grupo QT-QX-QT-RT. A pesar del beneficio en los resultados histopatológicos al adicionar RT a la QT NAD, las pacientes que reciben QT-QX-QT-RT permanecen más libres de AT que este grupo.³⁰⁻³⁵

La recurrencia fue en 54 pacientes de 84.3% que habían respondido, la mayoría después de un año y fue independiente del esquema de tratamiento utilizado (sin significancia). Lo mismo sucedió con TN, ya que recurrieron más las que no eran TN. Hubo pacientes que recibieron RT prequirúrgica y recurrieron loco regionalmente y aunque no influyó el esquema de tratamiento, hay que recordar que la RT ofrece control local, pero se ve modificado también por la biología de los subtipos moleculares.^{46,47,54}

La curva de SVT de Kaplan-Meier fue del 95.9%, a pesar de tener un sesgo por las pacientes que perdieron el seguimiento y se desconocía su estado es adecuada para esta EC, lo mismo sucede con la SVLE que fue del 87.8%. El impacto de QT NAD como predictor de SVT está descrito y así lo reveló este estudio porque mayor significancia el grupo QT-QX-QT-RT ($p<0.001$), en un análisis multivariado de diferentes factores pronósticos, solo los FHP posquirúrgicos fueron significativos ($p=0.008$) para sobrevida total. Hay que recordar que 358 de 435 pacientes tuvieron bordes, lecho quirúrgico, ILV y perineural negativos. En nuestra revisión, la EC solo fue significativa ($p=0.001$) para SVT en el análisis univariado, aunque es bien conocido que es factor de sobrevida.

Al final del seguimiento, el 74.4% estaban sin AT y el 25.6% con actividad (incluye persistencia y EAD). Trescientos setenta y cuatro de 428 pacientes que estaban sin AT al final del tratamiento, permanecieron así hasta el final del estudio. Lo mismo que para la respuesta al final del tratamiento y la SVT, el esquema QT-QX-QT-RT fue significativo ($p<0.001$), para el control tumoral al final del estudio. Finalmente, el 62.8% estaban VSAT, 6.3% VCAT, 15.2% PSAT y 11.6% PCAT.

Vemos en nuestra serie que el estándar de manejo en CMLA con QT NAD prequirúrgica seguido de QT de consolidación y RT adyuvante, fue el segundo esquema más utilizado, pero con mayor significancia en control tumoral, SVT y SVLE. Aunque el manejo con QT-RT secuencial prequirúrgico seguido de QT de consolidación fue el más utilizado, su mayor impacto sólo se

observa en resultado histopatológico posquirúrgico. Al final el grupo QT-QX-QT-RT, logra más control. Otro dato interesante encontrando es que ni los factores hormonales, ni la presencia de TN modificaron la respuesta al tratamiento. Es importante poder identificar en un futuro en nuestra institución, los subtipos moleculares y determinar el grado de influencia en la respuesta al manejo en nuestra población.

REFERENCIAS

- Newman LA. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:195-200.
- Haagensen C, Stout A. Carcinoma of the breast II (Criteria of operability). *Ann Surg* 1943;118:859.
- Halperin EC, Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. E.U. 2008; 5a Edition: 1292-1316.
- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Compendio de Mortalidad y Morbilidad 2002. Secretaría de Salud, Epidemiología 2002. Disponible: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/RHNM.htm>
- Fisher ER, Redmond CK, Liu H, et al. Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer. *Cancer* 1980;45:349-353.
- Chang S, Parker SL, Pham T, et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer* 1998;82:2366-2372.
- Guérin M, Gabillot M, Mathieu MC, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: Prognostic significant. *Int J Cancer* 1989;43:201-208.
- Kleer CG, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 and RhoC guanosine triphosphatase cooperate in the development of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6:R110-R115.
- Fisher B, Redmond C, Brown A, et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:227-241.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguishes tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:10869-10874.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-752.
- Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *J Am Med Assoc* 2006; 295:2492-2502.
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer registry. *Cancer* 2007;109:1721-1728.
- Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
- Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:249-256.
- Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 4: 225-238
- Halperin EC, Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. E.U. 2005; 4a Edition:1129-1206
- Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:2170-2178.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
- Rody A, Karn T, Solbach C, et al. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial. *Breast* 2007;16:235-240.
- Goldstein NS, Decker D, Severson D, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007;110:1687-1696.
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-1044.
- Fernández-Morales LA, Seguí MA, Andreu X, et al. Analysis of the pathologic response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status. *Clin Breast Cancer* 2007;7:559-564.
- Sánchez-Muñoz A, García-Tapiador AM, Martínez-Ortega E, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Trans Oncol* 2008;10:646-653.
- Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Expression of ER, PGR, HER1, HER2, and response: A study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:465-472.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
- Huber K, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: Impact on prognostic of recurrence, and response to therapy. *Seminars Radiat Oncol* 2009;19:193-266.
- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778-785.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
- Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-2516.
- Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer (Long-term results following primary chemotherapy). *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:137-147.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.
- Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988;61:1977-1982.
- Serrou B, Sancho-Garnier H, Cappelaere P, et al. Results of a randomized trial of prophylactic chemotherapy in T3-4 breast cancer patients previously treated by radiotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1978;68:105-108.
- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight year experience of the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93-100.
- Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79 (suppl 1):S19-S24.
- Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early non-responsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:542-551.
- Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:552-562.

44. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-1466.
45. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla H. Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries: wise or waste. *Surgical Oncol* 2009;18:3-13.
46. Bollet Marc A, Sigal-Zafrani Brigitte, Gambotti Laetitia, Extra Jean-Marc, Meunier Martine, Nos Claude, et al. Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: Results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2006;2:2286-2295.
47. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1419-1426.
48. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373-2378.
49. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.
50. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5652-5657.
51. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5658-5663.
52. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: High incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638-2645.
53. Liang K, Lu Y, Jin W, et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther* 2003;2:1113-1120.
54. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, et al. Monoclonal antibody to Her-2/neu-receptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999;59:1347-1355.

Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, en los últimos 10 años

Expertise in the management of neuroendocrine tumors at Oncology Service from Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, during the last 10 years

Arturo Pabel Miranda-Aguirre,¹ Sergio Hernández-García,² Juan Alberto Tenorio-Torres,³ Miguel Farias-Alarcón,⁴ Solís Aura Erazo-Valle.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias poco comunes, pero con una tasa de incidencia cada vez más alta en el mundo. El objetivo de este estudio es describir la experiencia del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” en el manejo de pacientes con NET.

Material y método: Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, en pacientes con diagnóstico de NET atendidos en el

▷ ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are uncommon neoplasms, but show steady growing incidence rates throughout the world. The aim of this study is to describe the expertise in the management of patients with neuroendocrine tumors.

Material and method: We performed a retrospective, transversal, observational, and descriptive trial, including patients diagnosed with NET and treated by the surgical oncology service, at the National Medical Center “20 de noviembre” from

1 Cirujano Oncólogo. Adscrito a la Subdirección de Enseñanza e Investigación. Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE. México D.F., México.

2 Adscrito al Servicio de Tumores Mixtos. Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE. México D.F., México.

3 Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos. Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE. México D.F., México.

4 Coordinador de Servicios Modulares. Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE. México D.F., México.

5 Subdirectora de Enseñanza e Investigación. Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE. México D.F., México.

Correspondencia: Subdirección de enseñanza, 2º piso, Hospital 20 de noviembre, ISSSTE. San Lorenzo # 502, Col del Valle, CP. 03100, Del. Benito Juárez. México, D.F., México. Teléfono: 5200 5003. Ext.14618. Celular: 04455 2952 2954. Correo electrónico: drpabelm@hotmail.com

Servicio de Oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", de enero de 1999 a junio de 2010. El análisis se realizó mediante la prueba de *ji cuadrada*, curvas de Kaplan y Meier y una regresión de Cox.

Resultados: Se identificó a 25 pacientes con diagnóstico de NET, la media de edad fue de 52.4 ± 8.93 años y la relación hombre:mujer fue de 1:2.57. La media entre el tiempo de evolución fue de 25.72 ± 16.08 meses. El síntoma más frecuente fue dolor. La mayoría de los tumores era bien diferenciada (17%) y localizada (60%). Los órganos más afectados fueron estómago y páncreas. El tratamiento más utilizado fue la resección quirúrgica. Hubo 32% de recaídas. Las variables que afectaron la supervivencia fueron localización, extensión, grado de diferenciación y tratamiento administrado ($p < 0.05$).

Conclusiones: La cirugía es el tratamiento preferido para este grupo de neoplasias, tanto del tumor primario como de la recaída. Cuando esto no es posible, el uso de los nuevos tratamientos sistémicos resulta una buena opción. Se deben realizar más estudios de tipo prospectivo, con el fin de mejorar el tratamiento para estos tumores.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos, recaída, resección quirúrgica, estudio observacional, Centro Médico Nacional, México.

January 1999 through June 2010. The analysis was performed using the Wilcoxon X^2 and Kaplan-Meier curves.

Results: There were 25 patients with NET, the mean age was $52.4 \text{ years} \pm 8.93$, male : female ratio was 1:2.57. The mean of diagnosis time was 25.72 ± 16.08 months. The most common symptom was pain. Most tumors were well differentiated (17%) and located (60%). The most frequently affected organs were stomach and pancreas. The most used treatment was surgical resection. There were 32 % of relapses. Variants affecting survival were location, extent, differentiation degree, and treatment given ($p < 0.05$)

Conclusions: Surgery is the first choice treatment for these neoplasms, both primary and relapsing. If not feasible, the use of new systemic treatments is a good option. Prospective studies are necessary in order to improve these tumors treatment.

Keywords: Neuroendocrine tumors, relapse, surgical resection, observational trial, National Medical Center, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos o NETs (por sus siglas en inglés, *NeuroEndocrine Tumors*), comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias con histología común. Afectan glándulas endocrinas como la hipófisis, las paratiroides y la suprarrenal neuroendocrina, así como los islotes endocrinos dentro de tejidos glandulares, como la tiroides o el páncreas. Igualmente, afecta a las células neuroendocrinas dispersas entre células exocrinas, como las de tracto gastrointestinal (GI) y respiratorio (sistema endocrino difuso). Tradicionalmente, los tumores hipofisarios, tiroideos y paratiroides se estudian por separado. Los NETs del tracto GI, pulmones y timo se denominaban *tumores carcinoides*, aunque este término ha caído en desuso. Una pobre diferenciación del tumor indica un alto grado de malignidad, pero la gran mayoría de NETs exhibe buena diferenciación y un crecimiento relativamente lento.¹ En 1907, Oberndorfer fue el primero en designar con el vocablo *carcinoides* a tumores ileales

originados en las células enterocromafines (EC), productores de serotonina, que mostraban mejor pronóstico que los adenocarcinomas y de los que actualmente, se sabe poseen mecanismos neuroaminérgicos y/o receptores específicos en membrana celular, como los de somatostatina, lo cual es importante para identificar y tratar estos tumores.²

Aunque los NETs son tumores raros, han incrementado su tasa de incidencia en los últimos 30 años. Esto se debe, probablemente a la disponibilidad de mejores métodos diagnósticos. Los NETs más comunes son del tracto GI. En una serie de 13 715 pacientes con NET, publicada en 2003 y basada en los datos del programa estadounidense *Sobrevida, Epidemiología y Resultados Finales* (SEER, por sus siglas en inglés, *Surveillance, Epidemiology and End Results*), se informó una incidencia ajustada al año para hombres y mujeres blancos de 2.47 y 2.58 de 100 000/año, respectivamente.³ La incidencia fue más alta entre la población negra (hombres 4.48/mujeres 3.98

de 100 000). La serie más grande es la registrada por Yao,⁴ a partir de datos del SEER con 35 618 casos, durante el periodo de 1973 a 2004. La incidencia ajustada por año fue de 1.09 en 100 000 para 1973, misma que incrementó hasta 5.25 en 100 000 para 2004, con una prevalencia ajustada a este periodo de 103,312 casos, lo que demostró que los NET son más comunes de lo que se pensaba, ya que al comparar esta prevalencia con la de otros tumores gastrointestinales, los NETs fueron más comunes que los tumores de esófago, hepatobiliares, de estómago y de páncreas en EUA.

En el presente artículo se analizan datos de la experiencia obtenida en el manejo de los pacientes con NETs, atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE a lo largo de 10 años.

▷ MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de NET, de la base de datos de Tumores Neuroendocrinos del Servicio de Tumores Mixtos y del archivo gráfico electrónico del Centro Médico Nacional (SIAH, texto y SIAH, gráfico). Se incluyeron pacientes con reporte de patología que confirmaba el diagnóstico de NET, atendidos por el Servicio de Oncología de ese centro hospitalario durante el periodo comprendido entre enero de 1999 y junio de 2010. Se excluyeron pacientes que no contaban con expediente clínico completo y quienes abandonaron el tratamiento, o se perdieron durante su seguimiento. Se analizaron variables como edad, sexo, lugar de residencia y año de ingreso. Se consideró el tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, el síntoma o signo predominante, el lugar donde se realizó el diagnóstico, los estudios diagnósticos más usados, la localización al diagnóstico, el tipo de inmunohistoquímica usado, la extensión de la lesión, el tipo de tratamiento empleado, si hubo o no recaída y su tratamiento. Todo ello se comparó con el intervalo libre de progresión (ILP) y la supervivencia global (SG). Se clasificó a los tumores por su extensión en localizados, con extensión regional y metastásicos.

Se definió como localizado, al tumor confinado del todo al órgano de origen. Con extensión regional, al que va de los límites del órgano de origen hasta alrededor de los tejidos u órganos adyacentes, o que infiltra ganglios linfáticos regionales. Metastásico, se calificó al tumor que se extiende a sitios remotos del órgano de origen. Para el grado de diferenciación, se usó una clasificación de la OMS de 2004, que define a tumores carcinoides o a tumores de las células de islotes pancreáticos, como tumores *bien diferenciados* o G1, a los carcinoides atípicos,

como *moderadamente diferenciados* o G2, tumores *pobremamente diferenciados* como G3, y tumores *anaplásicos* como G4. Los tumores *mixtos* fueron aquellos con componente de adenocarcinoma y de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (GEP-NET) se clasificaron como insulinosomas, gastrinomas, somatostatinas, vipomas o tumores no funcionales, según se describieron en el Servicio de Patología y de acuerdo, con su comportamiento clínico.

La estadística se valió del programa SPSS versión 16. Las variables nominales se describieron en número y en porcentaje, y las continuas en media y desviación estándar. Se realizó un modelo de regresión de Cox y se recodificaron las variables predictivas para que tuviesen el número de sujetos necesarios para entrar al modelo (variables *dummies*), y como variables dependientes a ILP y SG.

Se recodificaron algunas variables, para que las categorías tuvieran al menos cinco sujetos. Las variables continuas se expresaron en media y desviación estándar (DE) y las discretas en número y porcentaje. Para comparación de variables discretas se usó la prueba de *ji cuadrada*. Las variables con efecto en el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global, fueron analizadas mediante curvas de Kaplan y Meier y una regresión de Cox. Las diferencias se estimaron como significativamente estadísticas cuando la $p < 0.05$.

▷ RESULTADOS

Se identificó un total de 25 pacientes con diagnóstico de NET confirmado por histopatología. En la **Tabla 1** presentamos sus características demográficas. La incidencia de NET fue de 0.1% en pacientes atendidos por primera vez, en el Servicio de Oncología del CMN “20 de noviembre” en el periodo de 10 años. La edad promedio fue de 52.4 años, con rango de edad de entre 30 a 73 años. El sexo más afectado fue el femenino. La media en el tiempo de evolución fue 25.72 meses (DE ± 16.08), con un rango que fue desde un día hasta 212 meses (**Tabla 1**).

El síntoma predominante más frecuente fue dolor (28%), seguido de sangrado de tubo digestivo alto (20%). Veinte por ciento de los pacientes era asintomático. El estudio de laboratorio y gabinete más útil para diagnóstico fue la TC (32%). La endoscopia fue el siguiente en frecuencia (12%). Un paciente (4%) se diagnosticó como NET de apéndice en el estudio histopatológico, después de una apendicectomía de urgencia por apendicitis aguda.

Los sitios primarios más frecuentes fueron estómago y páncreas (16%, cada uno), seguidos del duodeno y de la glándula suprarrenal (12%, cada uno), del intestino

Tabla 1.
Características generales de los pacientes.

| Variable | n | Porcentaje |
|--|--------------|------------|
| Total | 25 | 100 |
| Edad | Media: 52.40 | DE: 8.93 |
| Sexo | | % |
| Hombres | 7 | 28 |
| Mujeres | 18 | 72 |
| Residencia | | % |
| - Área Metropolitana | 14 | 56 |
| - Foráneos | 11 | 44 |
| Localización del tumor primario | | % |
| - Estómago | 4 | 16 |
| - Páncreas | 4 | 16 |
| - Duodeno | 3 | 12 |
| - Suprarrenal | 3 | 12 |
| - Yeyuno/ileon | 2 | 8 |
| - Apéndice | 2 | 8 |
| - Ciego | 1 | 4 |
| - Pulmón | 1 | 4 |
| - Hígado | 1 | 4 |
| - Colon | 1 | 4 |
| - Otro | 3 | 12 |
| Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (meses) | Media: 25.72 | DE: 16.08 |
| Desenlace | | |
| - Vivo sin evidencia tumoral | 12 | 48 |
| - Vivo con evidencia de actividad | 13 | 52 |
| PLE (meses) | Media: 47.6 | DE: 8.9 |
| SG (meses) | Media: 58 | 7.4 |

DE, Desviación estándar; PLE, periodo libre de enfermedad; SG, supervivencia global.

delgado y el apéndice (8%, cada uno) y los menos frecuentes fueron ciego, pulmón, hígado y colon (4%, cada uno). La mayoría de NETs fue localizado (60%), y con evidencia de metástasis (32%). La mayor parte de NETs era bien diferenciada (17%), con 8% de tumores moderadamente diferenciados, y 4% de poco diferenciados e indiferenciados. No fue posible determinar el grado de diferenciación, en cuatro pacientes con los datos existentes en el expediente. En el 48% de los tumores, no se utilizó ningún tipo de inmunohistoquímica para integrar diagnóstico histopatológico. Cromogranina A fue el marcador tumoral más frecuente, en combinación con sinaptofisina (20%).

El tratamiento de NETs primarios fue quirúrgico en 60% de los pacientes, por resección completa (48%) o incompleta (12%). En relación con el tratamiento sistémico, 20% de nuestra población lo recibió como única

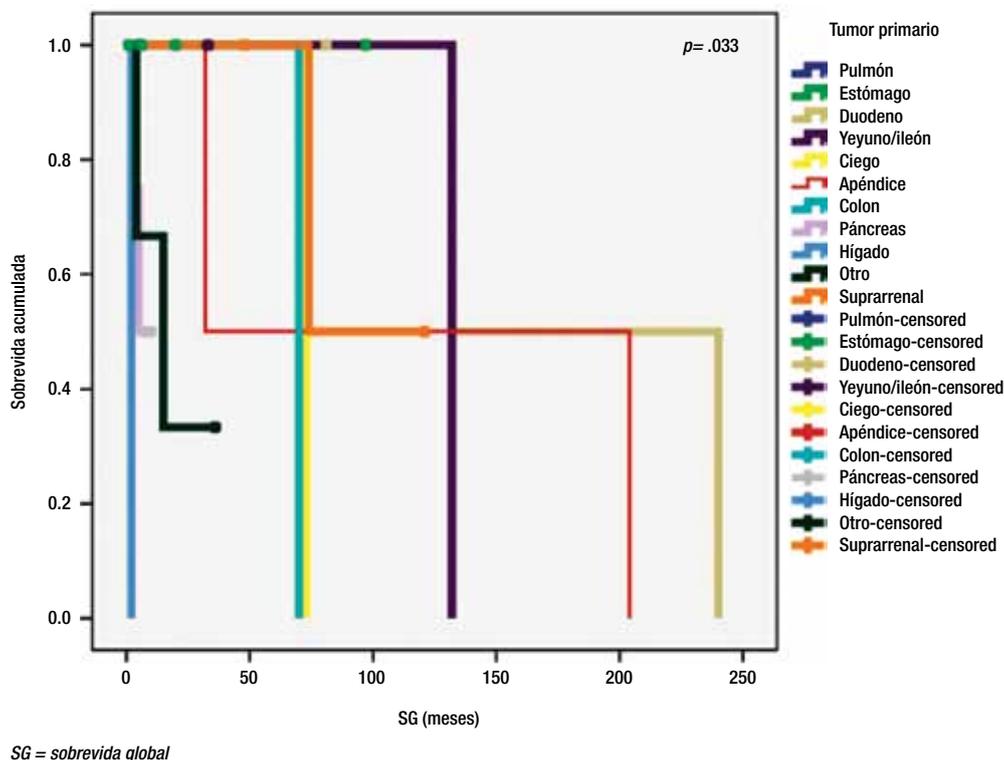
modalidad, de la cual 4% recibió sólo octreotida LAR, 8% recibió quimioterapia citotóxica, y 8% otro tipo de tratamiento sistémico (inhibidores de tirosinasa y bisfosfonatos, entre otros). Veinte por ciento recibió terapia combinada con cirugía y otra modalidad de tratamiento. De los ocho pacientes con metástasis en el diagnóstico, siete tuvieron metástasis hepáticas y un paciente en hueso. El tratamiento para ellos consistió en quimioterapia citotóxica (n=3), octreotida LAR (n=2), metastasectomía (n=1) y otros (n=2). El estudio de seguimiento más usado fue la TC, en ocasiones combinada con otros estudios, como el de catecolaminas urinarias. Se documentó recaída en ocho pacientes, de los cuales tres tuvieron recaída a hígado, uno recaída loco regional, y uno más en hígado y ovario. Los tres pacientes restantes la tuvieron a otros sitios. El tratamiento para pacientes con recaídas fue octreotida LAR (n=2), quimioterapia (n=1), combinación de octreotida LAR con metastasectomía (n=1), terapia de citorreducción (n=1) y algún otro tratamiento como IFN-alfa (n=1).

Los NETs con diferenciación en páncreas representaron 28% (n=7) del total de la muestra, de los cuales tres fueron gastrinomas, dos insulinomas y dos no funcionales. La localización más frecuente fue el páncreas en cuatro pacientes (57.2%). Un gastrinoma se localizó en el duodeno y dos más en el estómago. El comportamiento de éstos fue benigno en 57% y maligno en 43%. El síntoma predominante fue sangrado de tubo digestivo alto en 43%, de los pacientes con GEP-NETs. El tratamiento para el tumor primario en este subgrupo de pacientes fue diferente con respecto al resto de los NETs. Las modalidades empleadas fueron resección completa con octreotida LAR adyuvante en dos (28.6%), y el tratamiento sistémico en dos más (28.6%). Dos pacientes presentaban metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, por lo que fueron tratados con inhibidores de la tirosinasa. Sólo dos pacientes (28.6%) tuvieron recaída, uno a hígado y otro loco regional, los cuales fueron tratados con citorreducción, IFN-alfa y octreotida LAR.

El seguimiento promedio fue de 58.04 ± 7.36 meses, la media en el ILP fue de 47.6 meses y la media de SG, fue de 58.04 meses. Al final del estudio, el 48% de los pacientes estaban vivos y sin evidencia de actividad tumoral, el restante 52%, también vivo, pero con evidencia de actividad tumoral. No se registraron muertes hasta el cierre del estudio. De acuerdo con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, la localización del NET primario no influyó el ILP, con un valor $p=0.076$. Sin embargo, entre las variables que sí influyeron, se encontró la extensión del tumor y el grado de diferenciación, con una $p<0.05$, con lo cual se alcanzó el mayor intervalo en

Figura 1.

Sobrevida global de acuerdo con la localización del tumor primario.



tumores localizados y bien diferenciados. Con respecto a esta última variable, se formó un subgrupo de acuerdo con el grado de diferenciación y extensión. Se observó que, en tumores localizados, el grado de diferenciación influyó en la supervivencia ($p < 0.05$), a diferencia de los tumores metastásicos, donde no se encontró dicha influencia.

Para la SG, la localización del tumor primario sí mostró diferencia significativa, además de mejores tasas de supervivencia para tumores localizados en el duodeno y el apéndice (**Figura 1**). La extensión del tumor también influyó a la SG (**Figura 2**). Al analizar el grado de diferenciación, resultó que éste no afectó la SG significativamente, pero en un subgrupo de extensión del tumor, la diferencia sí fue significativa para tumores localizados, con una $p < 0.05$, mientras que en tumores metastásicos, la supervivencia no fue afectada por el grado de diferenciación. Finalmente, el tratamiento utilizado para el tumor primario también afectó significativamente a la SG (**Figura 3**).

En la regresión de Cox, se incluyeron las siguientes variables predictivas para la SG: sexo, edad, tiempo

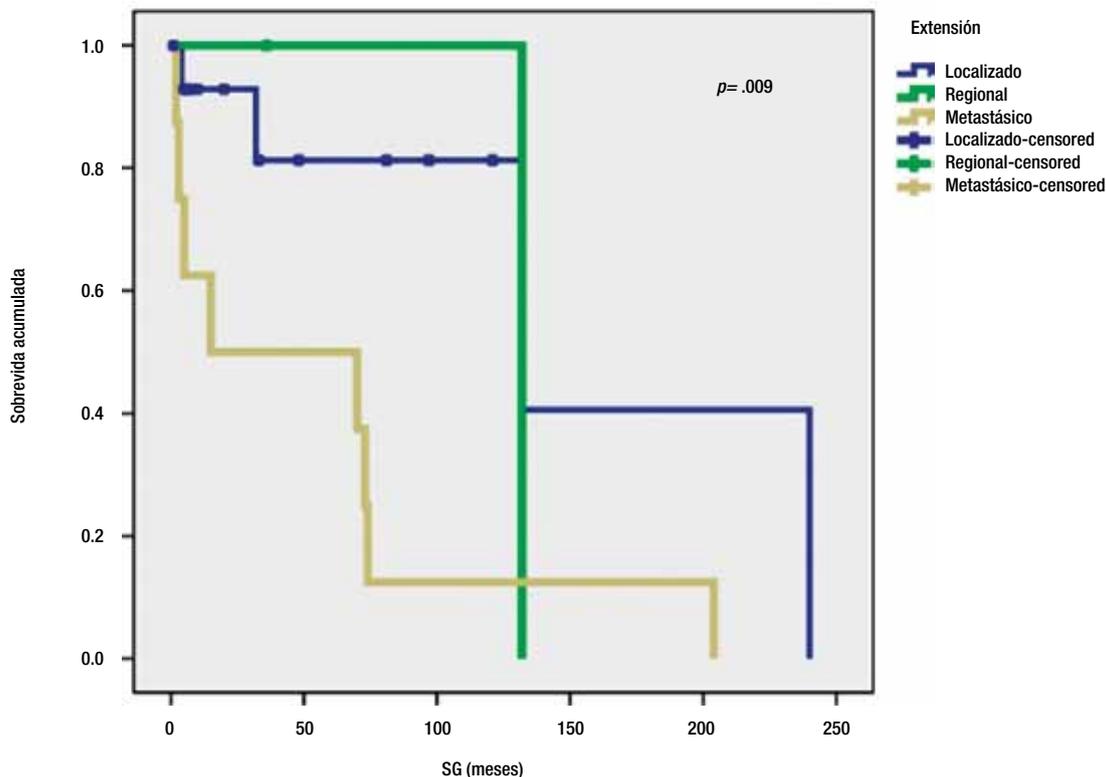
de evolución, tumor primario, presencia de metástasis y recaída. Tanto para el PLE como la SG, la única variable que entró en el modelo con significancia estadística fue la extensión (localizado o regional *vs* metastásico). La extensión metastásica fue el único factor predictor, controlado por el resto de variables clínicas (**Tabla 2**).

▷ DISCUSIÓN

El aumento en la incidencia de NETs está asociado con el incremento de la sospecha clínica de los médicos, combinado con la disponibilidad de mejores recursos diagnósticos. La raza más afectada es la blanca (81%), seguida de la negra (afroamericana, 12%), asiática (5%) e indígena norteamericana (1%). Los NETs fueron tumores poco frecuentes en nuestra población derechohabiente. Sin embargo, como lo indican los resultados, la mayoría se detectó durante 2009. Aunque se han informado NETs en pacientes de todas las edades, la media de edad al diagnóstico en nuestros pacientes es similar a la serie más grande de la que tenemos conocimiento (SEER)⁴ y de igual forma, el sexo más frecuentemente afectado

Figura 2.

Sobrevida global de acuerdo con extensión del tumor primario.



SG = *sobrevivida global*

fue el femenino. Los NETs usualmente son esporádicos, pero también se presentan como NETs múltiples y ocurren en síndromes genéticos como neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Hippel-Landau, y esclerosis tuberosa, con una frecuencia muy baja (<1%) en tumores carcinoides, y muy alta (80% a 100%) en tumores endocrinos pancreáticos (insulinomas, de 5% a 20%; gastrinomas, de 25% a 30%; tumores no funcionales de >50%). Los NETs gastroenteropancreáticos o GEP-NETs (*Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*), son los tumores más frecuentes (67.5%), seguidos de los broncopulmonares (25.3%). Los GEP-NET representan alrededor del 2% de todos los tumores GI, con una incidencia global de 2.5 a cinco casos por 100 000 habitantes al año, y con un ligero predominio entre mujeres. La agresividad, potencial metastásico y pronóstico de NET, varían según la localización del tumor primario.⁵

El sistema endocrino difuso del tracto GI es el más grande del organismo, con más de 16 tipos de células endocrinas que producen más de 50 péptidos o aminas.

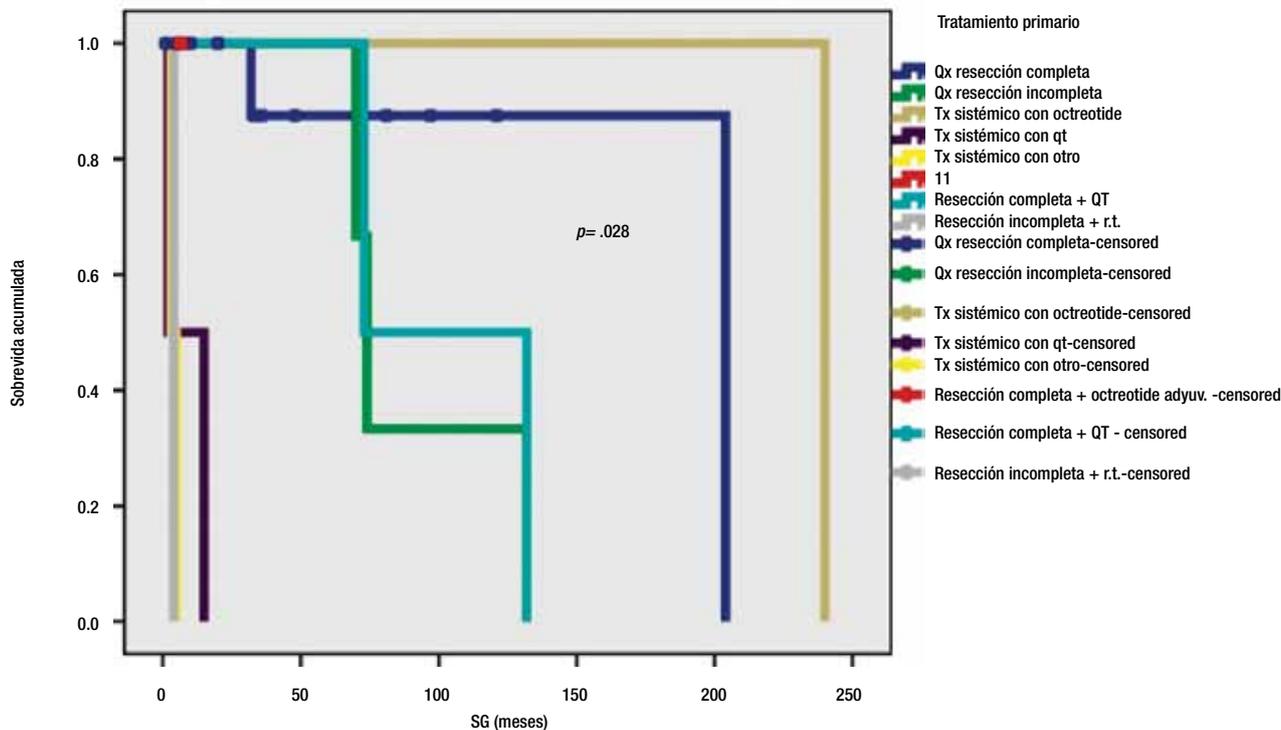
Los GEP-NETs son capaces de preservar y amplificar la actividad de las células que los originan. Se caracterizan por secretar un gran número de péptidos y neurotransmisores, y por desarrollar síndromes clínicos (NETs funcionales). Puede tratarse de tumores no funcionales (biológicamente inactivos). Esto se debe a la síntesis hormonal o a su secreción y rápida degradación, a la síntesis de hormonas precursoras o inactivas, o a la cosecreción de hormonas antagonistas.^{5,6}

En nuestra serie, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico varió desde 0.03 a 120 meses, debido a que el paciente con menor tiempo de evolución presentó un cuadro de apendicitis aguda, y el que más tardó fue un gastrinoma que recibió manejo como enfermedad úlcero péptica durante 10 años. La media en el tiempo de evolución fue de 25.72 meses, lo que nos habla de la amplia gama de formas de presentación con las que cursan estos tumores.

El síntoma más frecuente fue dolor y sangrado de tubo digestivo, lo que se relaciona con los sitios de localización del tumor. En esta muestra, el estómago y el

Figura 3.

Sobrevida global de acuerdo al tratamiento utilizado.



SG = sobrevida global

páncreas fueron los sitios más frecuentes. Los síntomas compatibles con síndrome carcinoide fueron rubicundez, diarrea e hipertensión arterial, presentes en sólo 12% de los casos, lo que corresponde a lo informado en la literatura médica.^{1,6} Aunque sólo el 48% de los pacientes fue diagnosticado en nuestro centro hospitalario, este porcentaje constituyó la mayoría de los pacientes. Dado que se trata de un hospital de concentración, el resto de los pacientes fueron referidos y con el diagnóstico de NET.

Como se señaló, las localizaciones más frecuentes de NETs en nuestra serie fueron estómago y páncreas, a diferencia de lo informado en otras, donde los sitios más comunes fueron intestino delgado, recto y ciego.^{5,6} A pesar de que la localización no tuvo una diferencia con respecto al sexo ($p > 0.05$),⁴ sí tuvo un efecto en la SG y se observó que los NETs en duodeno, apéndice e intestino delgado alcanzan mejores tasas de supervivencia. En relación con la extensión del tumor, la mayoría de los tumores estaba localizada. No obstante, hasta 32% se encontraba con evidencia de metástasis, también por arriba de lo informado previamente,⁴ sólo unos cuantos pacientes

presentaban extensión regional. Por supuesto, el ILP y la SG resultaron afectados por esta variable. El grado de diferenciación más común fue el bien diferenciado, el resto de los grados fueron raros en la serie. En general, el impacto de la diferenciación en la supervivencia fue discreto y mayor en tumores aún localizados (**Figura 2**).

La tomografía computarizada (TC) es el método preferido para identificar el tumor y sus metástasis, sin embargo, en algunos casos la especificidad de la TC abdominal es pobre. El uso de péptidos radiomarcados y centellografía ofrece datos diagnósticos y recientemente se ha comprobado su valor terapéutico.^{7,8} La localización del primario con centellografía con octreótide marcado con ^{111}I u OctreoscanTM es superior a TC y MRI, y ayuda en el diagnóstico y localización de carcinoides primarios o recurrentes, en predicción de respuesta a los análogos de somatostatina, en la estadificación y en la definición de enfermedad de apariencia benigna. La sensibilidad diagnóstica de este estudio se ha reportado hasta en 90% de pacientes asintomáticos y en pacientes con síntomas $> 90\%$.^{9,10}

Tabla 2.

Test general de entrada al modelo. Dependiente de supervivencia global.

| Paso | -2 Log probabilidad | General (puntaje) | | |
|------|---------------------|-------------------|----|------|
| | | ji cuadrada | GL | Sig. |
| 1a | 96.532 | 8.080 | 2 | .018 |

a, variable(s) entrando en el paso número 1: extensión; GL, grados de libertad; Sig, significancia.

En el tratamiento de NET, la cirugía es aún la piedra angular. Igual que en otras series, la cirugía fue el tratamiento con intento curativo más empleado por nosotros. En este informe, 60% de los pacientes fue sometido a resección completa o incompleta. La mayoría de las veces, la cirugía consistió en resección radical del órgano de origen, siempre que esto fue posible. Se realizaron cinco hemicolectomías (una con resección hepática), tres enucleaciones, tres adrenalectomías, dos resecciones amplias, una lobectomía pulmonar, una pancreatectomía distal, una gastrectomía total, una gastrectomía parcial, una resección intestinal, una ooforectomía y una tumorrectomía. En ningún paciente se realizó linfadenectomía electiva, a menos que hubiera evidencia de metástasis ganglionares. Existe controversia en cuanto al beneficio de linfadenectomía. Los argumentos a favor son que mejora la etapificación, asegura resección R0, identifica metástasis ocultas, mejora el control loco regional y aumenta supervivencia sin incrementar morbilidad ni mortalidad. Los argumentos en contra son que no ofrece ventaja alguna en enfermedad avanzada, conlleva un aumento de morbilidad, de costos y no ofrece beneficio en la supervivencia.¹¹⁻¹⁴

En general, los NET pancreáticos fueron llevados a cirugía con resección completa; no obstante, muchos recibieron octreotida para control preoperatorio. A diferencia de lo que informa la literatura,^{15,16} el tumor funcional más común en nuestra muestra fue el gastrinoma, seguido de insulinooma y de los tumores no funcionales. Sin embargo, el procedimiento realizado, la recaída y la supervivencia global no variaron con respecto a los informes previos.^{17,18}

El tipo de cirugía realizada afectó notablemente a la SG y al ILP de nuestros pacientes. Los mejores resultados con cirugía se lograron cuando fue posible realizar resección completa; en caso contrario, se alcanzaron con resección incompleta combinada con un tratamiento sistémico, como octreotida LAR.

Las metástasis hepáticas por tumores neuroendocrinos representan 10% de todas las metástasis a hígado, en contraste con el resto, la presencia de éstas se asocian a supervivencia prolongada aún sin tratamiento (30% a cinco años). Sin embargo, el dolor y la debilidad asociada a hepatomegalia y cambios hormonales afectan la calidad de vida del paciente. Noventa por ciento de las metástasis son multifocales y bilaterales al diagnóstico; con frecuencia su resección no es posible. No obstante, los pacientes pueden recibir cirugía citorrreductora, si al menos 90% del tumor es resecable. La cirugía de tipo paliativo se indica en tumores funcionales con metástasis no operables con el objetivo de controlar los síntomas, cuando el tumor primario se localiza en intestino delgado y ocasiona obstrucción, o bien, si la cirugía permitirá un tratamiento multimodal.¹⁹⁻²¹ Nosotros realizamos sólo una cirugía citorrreductora en un paciente que presentó recaída loco regional. Las metastasectomías hepáticas reportan una supervivencia a cinco años de 50% a 76%, en pacientes con embolización de la arteria hepática y cirugía, contra una supervivencia de 20% a 30% en pacientes sin tratamiento.^{22,23} En nuestra experiencia, de los siete pacientes que presentaban metástasis hepática al momento del diagnóstico, sólo en uno fue posible realizar metastasectomía, y de los tres pacientes que presentaron recaída a hígado, sólo en uno fue posible realizar el mismo procedimiento. La embolización portal para conseguir hipertrofias hepáticas compensadoras, la radiofrecuencia y las hepatectomías secuenciales aumentan la resecabilidad y actualmente son de gran utilidad para tumores con metástasis hepáticas no candidatas a cirugía de inicio.^{24,25} El control de los síntomas para radiofrecuencia y quimioembolización se ha logrado hasta en 70% a 80% y 60% a 95%, respectivamente.²⁶⁻³⁰

El trasplante hepático se ha considerado una opción, aunque la experiencia es limitada de acuerdo con las series reportadas.³¹⁻³³ No obstante, se han alcanzado porcentajes de supervivencia global hasta de 69% a cinco años en pacientes con NET gastrointestinales.³⁴ Una revisión sistemática reciente demostró tasas de supervivencia de hasta 44% a cinco años con una supervivencia media de 54.45 +/- 6.31 meses en pacientes con NET pancreáticos avanzados sometidos a trasplante hepático.³⁵ Los factores que se han informado y están asociados con buenos resultados son la edad menor de 55 años y un grado de proliferación tumoral bajo con un Ki67 < 10%.³⁶

La terapia sistémica con el uso de análogos de somatostatina como octreotida y lanreotida es útil para el tratamiento del síndrome carcinoide. Su efectividad para reducir la rubicundez facial y la diarrea es hasta del 70% a 80%. Además se ha demostrado que tienen un efecto

citostático especialmente en los NETs bien diferenciados.^{37,38} El estudio PROMID fue un ensayo clínico doble ciego controlado, que demostró que el uso de octreotida de liberación prolongada (Octreotida LAR) alargó el tiempo de progresión hasta ocho meses en NETs derivados del intestino medio metastásicos funcionales y no funcionales.³⁹ En nuestra serie, la octreotida LAR como modalidad única alcanzó las mejores tasas de supervivencia en pacientes en que no fue posible realizar cirugía. Interferón (IFN) alfa es útil como terapia adicional cuando el síndrome carcinoide no se resuelve con los tratamientos anteriores, además se han informado respuestas parciales de 4% y enfermedad estable en 26% en series prospectivas con el uso de IFN alfa.^{40,41} La mielosupresión, fatiga y toxicidad son las principales limitantes con este tratamiento. La quimioterapia citotóxica se indica en pacientes como primera línea en NET pobremente diferenciados y en los que presentan NET bien diferenciados con enfermedad rápidamente progresiva o con metástasis extensas que no han respondido o han mostrado progresión después del uso de otros tratamientos. Los esquemas de quimioterapia que mostraron respuestas modestas en estudios prospectivos fueron estreptozocina en combinación con 5-FU o doxorubicina, empero, la toxicidad renal fue hasta de 35%.^{42,43} La temozolamida en combinación con talidomida y bevacizumab se evaluó en dos estudios prospectivos, donde la respuestas fueron mejores para los NET pancreáticos (45% de respuestas parciales con temozolamida mas bevacizumab).^{44,45} Un estudio reciente informó respuesta parcial hasta de 70% con la combinación de temozolamida y capecitabine.⁴⁶ Los NET pobremente diferenciados de células pequeñas que asemejan al carcinoma pulmonar de células pequeñas son tratados con la combinación de platino con inhibidores de la topoisomerasa.⁴⁷

Los tumores neuroendocrinos son tumores altamente vascularizados, y expresan tanto factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) como receptor del VEGF. La evidencia actual apoya el uso de blancos moleculares en la vía de señalización del VEGF. En un estudio fase III que comparó el uso de sunitinib *vs* placebo en 171 pacientes con NET pancreáticos avanzados, se encontró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) con una media de 11.4 meses en el grupo de sunitinib, en comparación con 5.5 mes en el grupo control ($p < 0.001$).⁴⁸ En este estudio, los inhibidores de la vía de mTOR son otros blancos moleculares prometedores para el tratamiento de los NET avanzados, de acuerdo con los resultados de dos estudios fase III que evaluaron la respuesta al tratamiento con everolimus (RADIANT-2 y RADIANT-3). En el primero se aleatorizaron, 429

pacientes con tumor carcinoide avanzado a recibir everolimus + octreotida LAR o sólo octreotida LAR. Los resultados en la media de la SLP favorecieron al grupo de everolimus (16.4 meses *vs* 11.3 meses). Sin embargo, en la revisión por un comité central, la $p = 0.026$, no alcanzó significancia estadística (preestablecida como $p = 0.024$).⁴⁹ En el segundo estudio, se incluyeron 410 pacientes con NET pancreático avanzado, 207 pacientes recibieron everolimus 10 mg/día hasta la progresión y 203 pacientes sólo placebo. La media en la SLP en el grupo experimental fue de 11 meses, en comparación con el grupo placebo que fue de 4.6 meses. El estudio concluyó que everolimus reduce el riesgo de progresión en 65% (RR= 0.35, $p < 0.0001$), independientemente si el paciente había recibido o no tratamiento previamente con análogos de somatostatina o quimioterapia.⁵⁰

El pronóstico para los pacientes con NET y GEP-NET depende de la localización y la extensión de la enfermedad. En general, tumores de apéndice y recto tienen mejor pronóstico, con supervivencia a cinco años de cerca del 100% en tumores localizados. En contraste, los NETs de intestino delgado (en especial de íleon) son más agresivos y tienen peor pronóstico. Otros factores pronósticos adversos descritos son el grado histológico alto, la presencia de metástasis hepáticas, el índice proliferativo por Ki-67 $> 25\%$, los tumores pobremente diferenciados y el número de metástasis hepáticas. El único factor que se ha encontrado que mejora la sobrevida es el tratamiento inicial con cirugía.⁵¹

▷ CONCLUSIÓN

Los NETs son neoplasias raras. Su incidencia ha aumentado notablemente, quizá por un incremento en la sospecha clínica y por avances de métodos diagnósticos. Muchos de estos tumores no causan síntomas y el diagnóstico puede llegar a ser muy tardío. El sangrado de tubo digestivo es frecuente en NETs con diferenciación pancreática (GEP-NET). La cirugía con resección completa continúa siendo la piedra angular para tratar la lesión primaria y metástasis susceptibles de resección. El uso de octreotida LAR resulta una buena opción en resección incompleta, en presencia de metástasis o en la recaída. El pronóstico de NET es bueno, ya que la mayoría se clasifica como tumores bien diferenciados, y se registra una buena tasa de SG, a pesar de la presencia de metástasis o recaída. Aunque la localización más frecuente de éstas últimas es el hígado, pueden ser susceptibles a resección quirúrgica. La recaída es frecuente en NET y actualmente se disponen de nuevos tratamientos que han mejorado la SLP; sin embargo, se requiere de mayor investigación con estudios prospectivos que valoren el uso

de estas nuevas opciones de tratamiento y que además contemple la posibilidad de adyuvancia, con el objetivo de disminuir el porcentaje de recaída. No obstante, la baja frecuencia de estos tumores es la principal limitante con las que nos enfrentamos.

REFERENCIAS

1. Kaltsas GA, Besser MG, Grossman AB. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Reviews* 2009;25(3):458-511.
2. Obendorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907;1:426-430.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
5. Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS, et al. Carcinoid Tumors. *The Oncologist* 2008;13:1255-1269.
6. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008;14(35):5377-5384.
7. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
8. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-2762.
9. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323(18):1246.
10. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):895.
11. Norton JA, Kivlen M, Li M, et al. Morbidity and Mortality of Aggressive Resection in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. *Arch Surg* 2003;138:859-866.
12. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:1-16.
13. Poncet G, Faucheron JL, Walter T. Recent trends in the treatment of well-differentiated endocrine carcinoma of the small bowel. *World J Gastroenterol* 2010;16(14):1696-1706.
14. Costa F, Domenichini E, Garavito G, et al. Management of Neuroendocrine Tumors: A Meeting of Experts from Latin America. *Neuroendocrinology* 2008;88:235-242.
15. Abood GJ, Aileen MG, Deepak M, et al. The Surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 2009;89:249-266.
16. Ehehalt F, Saeger H, Schmidt CM, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist* 2009;14:456-467.
17. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, et al. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Pancreas* 2006;7(1):150-156.
18. Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining Prognosis in Patients With Pancreatic Endocrine Neoplasms: Can the WHO Classification System Be Simplified? *J Clin Oncol* 2007;25:5609-5615.
19. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:885-894.
20. Hellman P, Lundström T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;26:991-997.
21. Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? *Cancer Control* 2008;15:314-321.
22. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology* 2008;135(5):1469-1492.
23. Hodul P, Malafa M, Choi J, et al. The Role of Cytoreductive Hepatic Surgery as an Adjunct to the Management of Metastatic Neuroendocrine Carcinomas. *Cancer Control* 2006;13:61-71.
24. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104:1590-1602.
25. Elias D, Goéré D, Leroux G, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *EJSO* 2009;35:1092-1097.
26. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930-938.
27. Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:322-330.
28. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2757-2764.
29. Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, et al. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:765-772.
30. Nazario J, Gupta S. Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Oncol* 2010;37:118-126.
31. Ringe B, Lorf T, Dopkens K, et al. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg* 2001;25(6):697-699.
32. Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004;8(2):208-212.
33. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47(4):460-466.
34. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-364.
35. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, et al. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation* 2011;91:575-582.
36. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12(3):448.
37. Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M, et al. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: Comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Ann Oncology* 2001;12(Suppl. 2):S105-S109.
38. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010;16(24):2963-2970.
39. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
40. Kölbl L, Persson G, Ahrén S. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-693.
41. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alpha, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-2696.
42. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
43. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
44. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
45. Kulke MH, Stuart K, Earle C, et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:4044.
46. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2010;117:268-275.
47. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-232.

48. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
49. Yao JC, Ricci S, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated safety and efficacy results from RADIANT-2. *J Clin Oncol* 2011;29:4011.
50. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
51. Auernhammer CJ, Göke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011;60(7):1009-1021.

Mesotelioma pleural maligno

Malignant Pleural Mesothelioma

Mónica Edith Serna-Camacho,¹ Seir Alfonso Cortes-Cárdenas.²

▷ RESUMEN

El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia con gran mortalidad de 99% a 5 años, con pocas expectativas de tratamiento, enfrentándose a diferentes problemas como son la rareza del padecimiento, la dificultad para estadificarla, la naturaleza agresiva, poca sensibilidad a quimioterapia. Todo esto aunado a procedimientos quirúrgicos agresivos, que pocos de los pacientes pueden tolerar por su edad, además de padecer diferentes enfermedades comorbidas.

Entre los procedimientos quirúrgicos empleados son la pleurotomía extrapleural, y la pleurotomía más decorticación y pleurodesis. Sin embargo, todos estos procedimientos son paliativos únicamente con pocas posibilidades de control y altos índices de recurrencia como tratamiento único.

Se ha ofrecido otro tipo de tratamientos, como el empleo de la quimioterapia convencional, teniendo pocos beneficios con esquemas basados en platino más pemetrexed. Esto ha dado un beneficio de tres meses, comparada con platino solo, teniendo sobrevidas de cuatro a 12 meses. Se ha intentado la combinación de quimioterapia con otras terapias como los antiangiogénicos, inhibidores de tirosinquinasa, el uso de inmunosupresores, los cuales no han demostrado ningún beneficio, ni se ha podido superar la combinación de pemetrexed con platino.

▷ ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma is a neoplasm with high mortality of 99% at 5 years and with little prospect of treatment, facing different problems such as the rarity of the disease, the difficulty of staging, aggressive nature, little sensitivity to this combined chemotherapy aggressive surgical procedures that few patients can tolerate because of their age and suffer various diseases comorbid. The surgical procedures used are extrapleural pleurotomy and more pleurotomy pleurodesis decortication and yet all these procedures are palliative only limited control and high rates of recurrence as a single treatment. Has been offered other treatments such as conventional chemotherapy having little benefit with platinum-based schemes more pemetrexed giving a benefit of 3 months compared with platinum alone have survivals of four to 12 months. Attempts have been combining chemotherapy with other therapies such as anti angiogenic inhibitors tirosinquinasa, the use of immunosuppressants which have shown no benefit or is able to overcome the combination of pemetrexed with platinum.

Keywords: *Malignant pleural mesothelioma, pleurotomy, decortication, chemotherapy, tag therapy, Mexico.*

¹ Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE. México D.F., México.

² CMN 20 de Noviembre. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Mónica Edith Serna Camacho. Av. Universidad 1325, Col. Florida. México D.F., México. Teléfono: 3547 4340. Celular: (044 55) 5416 0212. Correo electrónico: draserma@gmail.com

Palabras clave: Mesotelioma pleural maligno, pleurotomía, decorticación, quimioterapia, terapias blanco, México.

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia pleural, para la cual hay pocas formas de tratamiento efectivas, y una mortalidad general a cinco años del 99%.¹ Hasta la fecha, no existe la cura para el mesotelioma.

El tratamiento quirúrgico permanece como el área más controversial debido a la rareza de la enfermedad, el curso agresivo, los cortos tiempos de vida media, las diferencias históricas en la estadificación, han contribuido a dificultar la realización de estudios comparativos aleatorizados, para confrontar las técnicas quirúrgicas principales en el manejo del MPM: la neumonectomía extrapleural (NE) y la pleurotomía/decorticación (P/D). De hecho no hay estudios comparativos aleatorizados, controlados, que contrasten estas dos técnicas quirúrgicas o cirugía *vs* no tratamiento quirúrgico. Los estudios actuales son retrospectivos, contienen diferentes cohortes de pacientes, y la falta de un necesario grupo control, sin tratamiento quirúrgico para comparar. Además, muchos de estos estudios tienen diferentes esquemas de adyuvancia, tales como radioterapia, quimioterapia, y otras terapias nuevas como son la terapia fotodinámica, quimioterapia intrapleural hipertérmica, radioterapia externa, radioterapia de intensidad modulada, braquiterapia, combinaciones, y de una manera no estandarizada.²

Sin tratamiento, la vida media esperada en esta neoplasia se encuentra entre cuatro a 12 meses,³ la radioterapia sola no es efectiva como tratamiento primario por la naturaleza multifocal, por lo cual se requieren campos grandes y no se logra la dosis suficientes para un adecuado control, además las dosis requeridas para tratamiento definitivo son intolerables por el pulmón y por la probable toxicidad cardíaca.⁴

Los resultados con quimioterapia sistémica bajo respuestas parciales, están reportados entre el 15% y 20%, respuestas completas son raras.⁵ A raíz de los pobres resultados con quimio y radioterapia, se ha estudiado el manejo quirúrgico como alternativa terapéutica efectiva.

La dificultad en el tratamiento quirúrgico del mesotelioma, está dada por varias razones:

1. Su diseminación a través de la superficie de la serosa pleural, con infiltración temprana a las estructuras subyacentes, esto hace que con la cirugía no se pueda retirar fácilmente el tumor en forma completa.
2. Es frecuente la presencia de múltiples sitios infiltrados en la pleura parietal, con compromiso temprano de la pleura visceral.
3. Los pacientes consultan tardíamente, pues el curso de la enfermedad hace que los síntomas no sean específicos y son de gradual inicio.
4. Los pacientes son generalmente adultos con comorbilidad asociada.
5. Un adecuado manejo de la enfermedad, involucra una terapia local y sistémica.⁶

La remoción quirúrgica de la pleura y ablación del espacio pleural, para evitar la recurrencia del derrame pleural, son algunos de los procedimientos a realizar. La pleurotomía se denomina al procedimiento, en donde el tumor es removido de la pleura. El grado de resección varía entre centros, en algunos pacientes la resección pleural no puede ser completada, debido a invasión del tumor al parénquima pulmonar y el espacio interlobular. Un pequeño grupo de pacientes con tumores pequeños confinados a la pleura, se benefician de la pleurotomía.

Pleurotomía o P/D y pleurodesis, son cirugías paliativas que generalmente mejoran los síntomas, sin un impacto sustancial en la supervivencia.

Por lo cual, la resección quirúrgica completa ha sido considerada el tratamiento principal, sin embargo es casi imposible alcanzar resecciones microscópicas completas con cirugía sola, debido a lo citado previamente. La anatomía de la pleura y la forma de infiltración tumoral del MPM, con su capacidad para infiltrar las estructuras vecinas, por lo cual la cirugía sola como tratamiento, se asocia a una alta tasa de recurrencias.⁷

A continuación se realiza una revisión del manejo quirúrgico del MPM. Se mencionan las diferentes técnicas y se describen los resultados de tratamiento con cirugía sola.

Tabla 1.

Estudios con pleurotomía sola (se enlistan aquellos con > 10 pacientes).

| Autor | Cirugía | Año | N | Media de SV (meses) | SV a 2 años | Mortalidad (%) |
|--------------------|-------------|------|-----|---------------------|-------------|----------------|
| Brancatisano et al | Pleurotomía | 1991 | 45 | 16 | 21 | 2 |
| Rusch et al | Pleurotomía | 1991 | 26 | 10 | 20 | ND |
| Allen et al | Pleurotomía | 1994 | 56 | 9 | 9 | 6 |
| Soysal et al | Pleurotomía | 1997 | 100 | 17 | ND | 1 |
| Ceresoli et al | Pleurotomía | 2001 | 38 | 13 | ND | ND |

La P/D es una técnica que intenta retirar la pleura, mediante disección roma de las estructuras que envuelve. Se reporta una mortalidad con esta técnica quirúrgica de 1% a 2% en centros especializados, la complicación más común es la fuga permanente de aire, que ocurre hasta en el 10% de los casos. Otras complicaciones reportadas son la neumonía, empiema y hemorragia. La P/D es efectiva en el control del derrame pleural, la sobrevida media alcanzada con este procedimiento en diferentes estudios está entre nueve y 20 meses (**Tabla 1**). El problema técnico en este procedimiento, es la dificultad para la separación de la pleura visceral del parénquima pulmonar, puesto que frecuentemente terminan este procedimiento con resecciones incompletas.⁸

La NE consiste en la resección en bloque de la pleura visceral y el segmento de pulmón correspondiente, además el diafragma con o sin pericardio ipsilateral. En estudios recientes de las dos últimas décadas, han demostrado alentadores resultados en pacientes seleccionados, especialmente como parte del tratamiento trimodal (Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante más radioterapia y cirugía), principalmente en pacientes con enfermedad resistente a la administración de quimioterapia, con beneficios en la sobrevida. Sin embargo, existen otros estudios que reportan falla en el diseño sin aleatorización, estudios controlados que no permite obtener resultados más consistentes, en términos de supervivencia a largo plazo.⁹ La mortalidad de este procedimiento, ha disminuido en los últimos años de un 30% a menos del 5%, cuando se realiza en centros especializados y en pacientes seleccionados.¹⁰ Este procedimiento está indicado para enfermedad localmente avanzada, especialmente en pacientes con tumor, en que es imposible separar la pleura del parénquima pulmonar, comparada con la P/D, tiene una menor frecuencia de recurrencia. La mayor dificultad para la decisión de si el paciente es candidato a NE, es justamente definir qué enfermo se beneficia de este procedimiento, a pesar de los mejores

esfuerzos para seleccionar el candidato más apropiado, no hay un consenso preoperatorio para elegirlo ni criterios de inclusión para los pacientes, a los cuales se les pudiera ofrecer esta alternativa terapéutica.

La NE ofrece mejor control local, pero una mayor frecuencia de morbilidad, además pocos pacientes están fisiológicamente en capacidad de ser sometidos a un procedimiento quirúrgico tan grande al momento del diagnóstico, P/D ofrece un menor control local pero tiene una más baja morbilidad y puede ser tolerado por más pacientes. La sobrevida general seguida de los dos procedimientos quirúrgicos, es pobre y el uso de terapia adyuvante es necesario.¹¹

El riesgo de recurrencia en el hemitorax ipsilateral, posterior a cualquiera de estos dos procedimientos es alta, el MPM crece entre la pleura una capa delgada de tejido que envuelve completamente al tórax y sus órganos, la invasión a órganos está prácticamente siempre presente, por lo cual una resección RO es prácticamente imposible.

En una publicación reciente,¹² se presentan los resultados de 17 estudios de 13 centros, donde se utilizó principalmente la terapia multimodal, quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, radioterapia adyuvante, y una relativa nueva técnica de quimioterapia hipertérmica intrapleural.¹³ El rango de seguimiento en estos estudios fue de 13 a 85 meses, con sobrevida reportada entre 12 a 24 meses. La decisión para realizar una NE o una P/D fue basada en los hallazgos transoperatorios, etapificación, condición médica general y juicio transoperatorio del cirujano. La NE fue el procedimiento elegido principalmente en paciente con enfermedad localmente avanzada, mientras que P/D fue seleccionada para pacientes con tumores pleurales viscerales mínimos (**Tabla 2**).

▷ TRATAMIENTO MÉDICO

El MPM es una patología menos estudiada, que el cáncer pulmonar. Los pacientes tienen poco beneficio con las

Tabla 2.

Estudios de Neumonectomía extrapleural (NE).

| Institución | Periodo | No | Edad X (años) | Seguimiento (meses) | SV (%) meses |
|---|-----------|-----|---------------|---------------------|--------------|
| Brigham and Women's Hospital, Boston, MA | 2004-2006 | 96 | 60 | 31 | 13.1 |
| | 1980-1997 | 183 | 57 | 13 | 19 |
| University Hospital, Zurich; Switzerland | 2000-2003 | 45 | 59 | 46 | 23 |
| Swedish Cancer Institute, Seattle, WA | 1997-2008 | 46 | 60 | 21 | 25 |
| Warren Magnusen Clinical Center, Bethesda, MD | 1993-1996 | 25 | ND | 23 | 11 |
| Policlinico tor Vergata University; Rome, Italy | 1985-2004 | 41 | 58 | 14 | 13 |
| Royal Prince Alfred Hospital | 1994-2008 | 70 | 55 | 13 | 20 |
| Medical University of Vienna, Vienna, Austria | 1994-2005 | 49 | 59 | 85 | 12.4 |

terapias establecidas para este padecimiento, así como hay poco estudio sobre el desarrollo de nuevas terapias para esta neoplasia.

En múltiples estudios actuales, se están haciendo protocolos de estudio con diferentes citotóxicos, terapias biológicas e inmunoterapia.

▷ QUIMIOTERAPIA

La combinación de quimioterapia basada en platino, ha sido el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en la sobrevida de estos pacientes. La combinación con pemetrexed en primera línea, ha dado un beneficio en sobrevida de tres meses *vs* platino solo, mejorando la sobrevida media de 9.3 a 12.1 meses ($p=0.02$) y con respuestas radiológicas objetivas (RR), en tiempo libre de progresión (TTP), así como en la calidad de vida (QOL).¹⁴

Otra combinación que ha demostrado beneficio similar es el raltitrexed y platino (11.4 meses *vs* 8.8 meses). Sin embargo, la RR fue pobre comparada con la combinación de pemetrexed y cisplatino. En cuanto a la calidad de vida, no se ha observado ninguna mejoría.¹⁵

Otras drogas estudiadas han sido el vinorelbine o mitomicina, vinblastina y cisplatino (MVP), comparado con terapia de soporte en donde realmente no se vio ninguna mejoría (HR 0.89, $p=0.29$).¹⁶

Con estos datos, se ha considerado como tratamiento estándar la combinación de pemetrexed con cisplatino,¹⁷ aunque en muchos hospitales se ha hecho la sustitución de carboplatino por el cisplatino, justificando que este tiene menor toxicidad y es más sencilla su aplicación. Sin embargo, esta combinación no tiene grandes estudios fase III, que apoyen esta combinación. Existen algunos estudios fase II, en los cuales se ha demostrado

buena respuesta con la combinación de una RR, entre 20% y 30%. Sin embargo, la RR es menor comparada con la combinación de cisplatino, aunque la respuesta radiológica es difícil de evaluar en pacientes con mesotelioma, pero el tiempo libre de progresión se ha reportado muy similar con ambas combinaciones (63% *vs* 44%).¹⁸

La terapia con tripletes no ha demostrado ser mejor que los dobletes en el mesotelioma.

En cuanto a la duración del tratamiento no se ha podido definir el número de ciclos, que debe recibir un paciente. No obstante, se deja a juicio clínico del médico de acuerdo a respuesta, estado funcional del paciente y toxicidad del mismo.

En cuanto a la terapia de segunda línea para el mesotelioma, no existe una terapia estándar, sólo tenemos un estudio fase III, donde se demuestra que la quimioterapia comparada con terapia de soporte, es mejor usando pemetrexed monodroga, demostrando control de la enfermedad (59% *vs* 19%) y TTP (3.7 *vs* 1.5 meses $p=0.0002$), para el brazo de pemetrexed, aunque no existe diferencia en cuanto a QOL.¹⁹

▷ PREDICCIONES PERSONALIZADAS

Este padecimiento al igual que el cáncer pulmonar, ha sido estudiado durante la última década con múltiples marcadores moleculares.

Entre las diferentes características que se han encontrado, existe en la inmunohistoquímica una sobreexpresión de timidilato sintetasa, el receptor de folatos alfa, el cual es altamente expresado en el mesotelioma. No obstante, no se ha observado ninguna relación de éste, con mejores resultados al tratamiento con pemetrexed.²⁰

En la toxicidad de platino mediada por la formación uniones de platino-DNA, las cuales pueden ser reparadas

por enzimas ERCC1. En cáncer pulmonar la baja expresión de ERCC1, predice un beneficio en el tratamiento con platino. Sin embargo, en mesotelioma predice una pequeña mejoría en la sobrevida global.

▷ PRUEBAS PREDICTIVAS MOLECULARES

Bueno y colaboradores han estudiado la relación de cuatro genes, como factores predictivos en mesotelioma. Ésto se ha validado en pacientes con mesotelioma, manejados quirúrgicamente y divididos en grupos de buen y pobre pronóstico, donde se ha visto sobrevida media de 16.8 *vs* 9.5 meses, respectivamente. Estas pruebas, no influyen en el tratamiento de pacientes manejados con quimioterapia.²¹

▷ BIOMARCADORES E IMAGEN

La mesotelina es un biomarcador encontrado en pacientes con MPM. No obstante, su valor clínico aún no está bien definido. Éste se ha encontrado en pacientes con enfermedad voluminosa y predice sobrevida, sus niveles disminuyen cuando hay respuesta al tratamiento, pero no hay evidencia que los iniciales predigan respuestas.²²

▷ TERAPIAS BLANCO

Múltiples terapias blanco se han estudiado en la última década, se ha encontrado genes supresores como el p16INK4a, p14ARF, NF2 y TP53, pero estas alteraciones no han dado pauta a terapéuticas específicas. También se han hallado anomalías en diferentes factores de crecimiento, angiogénesis y apoptosis, los cuales han originado estudios con diferentes terapia blanco.

▷ ANGIOGÉNESIS

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se ha encontrado elevado en sangre y líquido de derrame pleural. La sobreexpresión es un factor de mal pronóstico. Varios estudios fase II, han usado la aplicación de bevacizumab con gemcitabine y platino *vs* gemcitabine y platino solos, sin embargo los resultados no fueron alentadores, ya que no se demostró ningún beneficio en aquellos pacientes, en quienes se agregó bevacizumab al manejo de quimioterapia.²³

Otros estudios han combinado bloqueadores de tirosinquinasa, como vatalanib o cediranib, pero ninguno ha demostrado una eficacia.

Drogas inmunosupresoras como la talidomida, que es un teratogénico con actividad antiangiogénica se encuentran en estudio. Los resultados de estudios fase III, donde se aplica talidomida de mantenimiento en pacientes

tratados con cisplatino y pemetrexed, aún están en espera de salir (NTR798).

▷ RECEPTORES DE EGFR

Este ha tenido cierta importancia en el tratamiento de cáncer de pulmón. No obstante, la expresión de EGFR en mesotelioma, no ha tenido ninguna relevancia en los estudios donde se ha aplicado erlotinib o gefitinib.

El uso de inhibidores TK como sunitinib o sorafenib, han demostrado ligera mejoría. Sin embargo, son estudios fase III los cuales son de difícil interpretación, debido a que la selección de pacientes no ha sido homogénea.²⁴

▷ INMUNOTERAPIA

Aun cuando el mesotelioma no es una neoplasia asociada a la inmunidad, se ha observado elevación de CD8 y células T, asociadas a un mejor pronóstico, por lo cual se ha considerado una supresión natural.

▷ CONCLUSIONES

Hay un evidente esfuerzo por mejorar las diferentes terapéuticas del MPM, basado en experiencias anteriores en instituciones seleccionadas y estudios cooperativos, muchos grupos continúan investigando cómo la cirugía y la terapia multimodales, pueden mejorar la sobrevida de estos pacientes.

La historia natural del MPM es desalentadora, con una media de sobrevida de aproximadamente siete meses sin tratamiento, la cirugía paliativa puede incrementar el tiempo de sobrevida, y los mejores resultados observados a largo plazo, están dados por el manejo con cirugía y terapia trimodal.

Son necesarios estudios prospectivos controlados aleatorizados, para conocer realmente el beneficio de la cirugía o la superioridad de la NE sobre P/D.

Los avances con diferentes agentes citotóxicos y terapias blanco, no han podido superar la sobrevida global que se tiene desde hace casi una década, con la combinación de platino y pemetrexed.

REFERENCIAS

1. Bueno R. Multimodality treatments in the management of malignant pleural mesothelioma: an update Hematol Oncol Clin N Am 2005;19:1089-1097.
2. Kaufman AJ, Flores FM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Current Treatment Options in Oncology 2011;12:201-216.
3. Pass H. Malignant pleural mesothelioma: surgical roles and novel therapies. Clin Lung Cancer 2001;3:102-117.
4. Sugarbaker DJ, NorbertoJJ, Bueno R. Current therapy for mesothelioma. Cancer control 1997;4:326-334.

5. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001;78:171-144.
6. West SD, Gary YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin chest med* 2006;27:335-354.
7. Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001;105:327-373.
8. Treasure T, Utley M. Mesothelioma: Benefit from surgical resection is questionable. *J Thorac Oncol* 2007;2:885-886.
9. Treasure T, Utley M. Ten traps for the unwary in surgical series: A case study in mesothelioma reports. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1414-1418.
10. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27:3007-3013.
11. Aziz T, Jilalawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma: a single center experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;22:298-305.
12. Cao C, Yan TD, Bannon PG, et al. Summary of prognostic factors and patient selection for extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Am Surg Oncol* 2011;18:2973-2979.
13. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:405-411.
14. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
15. Van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for research and Treatment of cancer lung cancer group and National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-6889.
16. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370-373.
17. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2002;20:3533-3544.
18. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, et al. Carboplatin plus pemetrexed as first line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11:30-35.
19. Manegold C, Symanowski J, Gatzmeier U, et al. Secondary chemotherapy in the phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs cisplatin in malignant pleural mesothelioma is associated with longer survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:667.
20. Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1534-1539.
21. Bueno R. Making the case for molecular staging of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:188-193.
22. Francis RJ, Byrne MJ, Van Der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3 dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nuc Med* 2007;48:1449-1458.
23. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multicenter, double-blind, placebo controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2007;25:18s.
24. Anne PA, Wang XF, Krug L, et al. Sorafenib in malignant mesothelioma (MM): A phase II trial of the cancer and leukemia Group B (CALGB 30307). *J Clin Oncol* 2007;25:18s.

Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Genotyping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Alma Delia Campos-Parra,¹ Graciela Cruz-Rico,¹ Oscar Arrieta.^{1,2}

▷ RESUMEN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente el 75%, de todos los tumores pulmonares. Los genes comúnmente mutados en esta neoplasia son: el EGFR, el KRAS y recientemente, se reportó la proteína de fusión EML4-ALK. Las mutaciones en el EGFR y la fusión proteína de fusión EML-ALK, confieren sensibilidad a los inhibidores de cinasa de tirosina (TKIs), mientras las mutaciones de KRAS confieren resistencia a los estos. La frecuencia de este tipo de mutaciones, varía en diferentes grupos étnicos. Por este motivo, en la actualidad surge el interés de llevar a cabo la genotipificación de cada uno los pacientes con CPCNP, con la finalidad de personalizar el tratamiento de acuerdo a su fondo genético. Por lo cual en este artículo, nos enfocamos a describir mecanismos moleculares presentes en los pacientes con cáncer de pulmón, los cuales, impactarán en la toma de decisión del tratamiento adecuado para el paciente oncológico.

Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no pequeñas, mutación, EGFR, KRAS, EML4-ALK, México.

▷ ABSTRACT

Non-small cell Lung cancer (NSCLC) represents approximately 75% of all lung tumors. Commonly mutated genes in this neoplasia are: EGFR, KRAS and recently was reported the fusion protein EML4-ALK. The mutations in the EGFR and the EML4-ALK fusion protein confer sensitivity to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), while KRAS mutations confer resistance to these. The frequency of these mutations varies in different ethnic groups. Is for this reason, it is important the genotyping of the patients with NSCLC, in order to customize the treatment to each patient according to their genetic background, this generate an increase in overall survival. So in this chapter, we describe the molecular mechanisms present in patients with lung cancer, this impact to determine appropriate lung cancer patient treatment.

Keywords: Non Small Cell Lung Cancer, mutation, EGFR, KRAS, EML4-ALK, Mexico.

1 Laboratorio de Oncología Experimental, Instituto Nacional de Cancerología de México, México D.F., México.

2 Clínica de tumores torácicos, Instituto Nacional de Cancerología de México, México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Oscar Arrieta. Coordinador de la Clínica de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan). Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI. C.P. 14080. México, D.F., México. Teléfono: (52 55) 5628 0400, Ext: 832. Fax: (5255) 551315 1223. *Correo electrónico:* ogar@unam.mx

La carcinogénesis pulmonar es un proceso crónico que involucra múltiples alteraciones genéticas, celulares y tisulares, resultado de modificaciones en genes que regulan el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis, lo que finalmente lleva al desarrollo de cáncer invasivo o metastásico. Esta neoplasia es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres.¹ En el 2009, se registraron 200 000 nuevos casos de cáncer de pulmón. A nivel mundial, en el 2010 se esperan 1 300 000 casos diagnosticados. De los pacientes con cáncer pulmonar, sólo el 16% sobreviven a cinco años, por lo cual representa un problema grave de salud.²

La principal causa del cáncer de pulmón es el tabaquismo. Sin embargo, existen otros factores de riesgo como lo son: factores genéticos, hormonales, la exposición a metales pesados y al humo de leña.³

El cáncer de pulmón se divide en dos grupos: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), este último es el subtipo más frecuente en la población, ya que representa aproximadamente el 75% de todos los tumores pulmonares. El CPCNP se divide principalmente en tres tipos histológicos: el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.¹ *Esta neoplasia tiene un pronóstico pobre de supervivencia, por la baja efectividad de los tratamientos asociada al desarrollo de resistencia tumoral intrínseca y adquirida, que se manifiesta clínicamente por progresión temprana y respuestas transitorias.*

▷ MARCADORES MOLECULARES EN CÁNCER DE PULMÓN

Durante el desarrollo del CPCNP, ocurren diferentes eventos moleculares que incluyen la pérdida de heterocigocidad, cambios epigenéticos, mutaciones en p53, KRAS y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la amplificación del cMET y la inestabilidad de microsatélites, solo por mencionar algunos.³ Es importante destacar, que las mutaciones presentes en el EGFR son prevalentes en adenocarcinomas de no fumadores, mientras que en adenocarcinomas de fumadores lo son las mutaciones en KRAS.⁴ Estas diferencias son potencialmente importantes, para asignar el tratamiento adecuado al paciente basado en agentes biológicos.

Diferentes estudios moleculares han reportado modificaciones en vías de señalización, que contribuyen a la tumorigénesis del pulmón. Algunas de ellas, involucran a las proteínas EGFR, KRAS, cMET y AKT. El EGFR se ha asociado con la carcinogénesis y progresión del tumor, a través de diferentes mecanismos como la sobre expresión del receptor y el ligando, así como también a través

de diferentes mutaciones, las cuales se asocian con la activación de distintas vías de señalización.

▷ VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEL EGFR

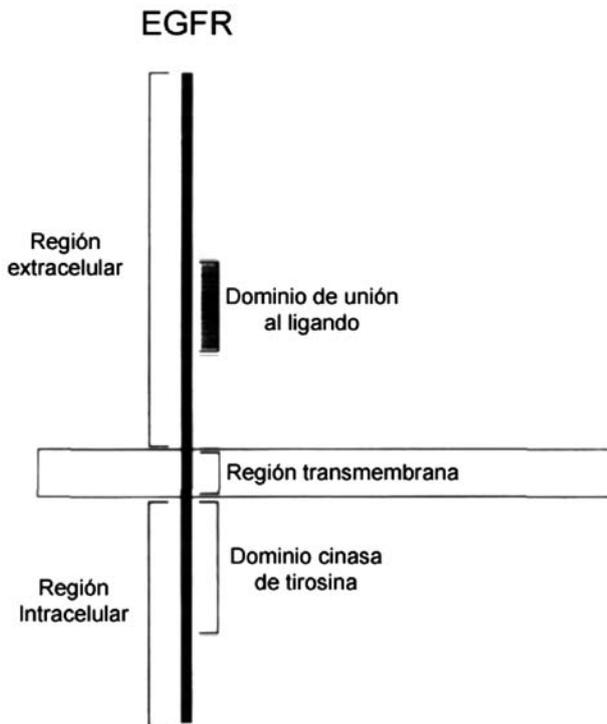
El gen EGFR se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y codifica para una proteína transmembranal, con un tamaño molecular aproximado de 170 kDa. Perteneciente a una familia de cuatro receptores de membrana, con actividad de cinasas de tirosina (TK): ErbB1 (EGFR, HER1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) and ErbB4 (HER4). Todos los miembros de esta familia, presentan una estructura similar que consiste de tres regiones: una región extracelular, donde se localiza el dominio de unión al ligando, una región transmembrana, donde se ancla a la membrana plasmática y una región intracelular, donde se encuentra el dominio de TK⁵ (**Figura 1**).

En respuesta a la unión de diferentes ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), beta-celulina, epiregulina y amfiregulina, el EGFR es capaz de dimerizar con otro receptor del mismo tipo (homodimerización) o bien, con otros receptores de la misma familia (heterodimerización) para inducir la activación de su dominio de TK y llevar a cabo su autofosforilación en cinco residuos de tirosina (Tyr 1173, 1148, 1086, 1068 y 992).^{6,7} La autofosforilación permite la activación de múltiples vías de señalización río abajo, como la vía de RAS-RAF-MAPK, la PI3K y la vía STAT, que inducen la regulación de la proliferación e invasión celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y metástasis (**Figura 2**).⁸

La vía de RAS-RAF-MAPK activada constitutivamente por el EGFR, influencia la adquisición de un fenotipo maligno a través de la síntesis de DNA y la proliferación celular descontrolada.⁵ Por otra parte, se han reportado mutaciones en KRAS que aparecen en eventos tempranos del CPCNP, principalmente en adenocarcinomas. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes, de las mutaciones del EGFR y están asociadas a la resistencia de los inhibidores de TK del EGFR (EGFR-TKIs).³

La actividad constitutiva del EGFR ha sido observada en más del 60% de pacientes con CPCNP,^{9,10} y se debe a diferentes mutaciones presentes en el receptor. Estas representan el 50% en no fumadores, con respecto al 10% de fumadores y al 40% en adenocarcinomas, con respecto al 3% de otras histologías.¹¹ Más del 90% de estas mutaciones, están localizadas en los exones 19 y 21 (deleciones y la mutación puntual L858R respectivamente) del EGFR, donde se localiza el sitio de unión al ATP del dominio TK¹² (**Figuras 1 y 2**). Tanto las deleciones del exón 19, como la mutación L858R resultan

Figura 1.
Estructura esquemática del EGFR.



Tomado y modificado de Voldborg RL, Damstrup M, Spang-Thomsen H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 1997;8(12):1197-1206.

ser mutaciones de respuesta a EGFR-TKIs, como el gefitinib y erlotinib.¹¹ Debido a la mutación L858R, el gefitinib se une 20 veces más a la mutante L858R, que al EGFR silvestre.

▷ TRATAMIENTOS DEL CPCNP

Existen diferentes opciones para el tratamiento del CPCNP, tales como la radioterapia, cirugía y quimioterapia, dependiendo del estadio del tumor. La combinación del cisplatino con agentes de tercera generación como el paclitaxel, ha alcanzado respuestas objetivas del 20% al 35%, con una mediana de supervivida libre de progresión (SLP) de cuatro a cinco meses y una supervivida global (SG) de ocho a 11 meses.¹³ Los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada, con un modesto beneficio en términos de supervivida y conllevan una toxicidad significativa, que da lugar a que muchos pacientes no puedan recibir este tratamiento, incluso en el marco de terapia de primera línea. De acuerdo a esto, en la actualidad existe la necesidad de proporcionar a los

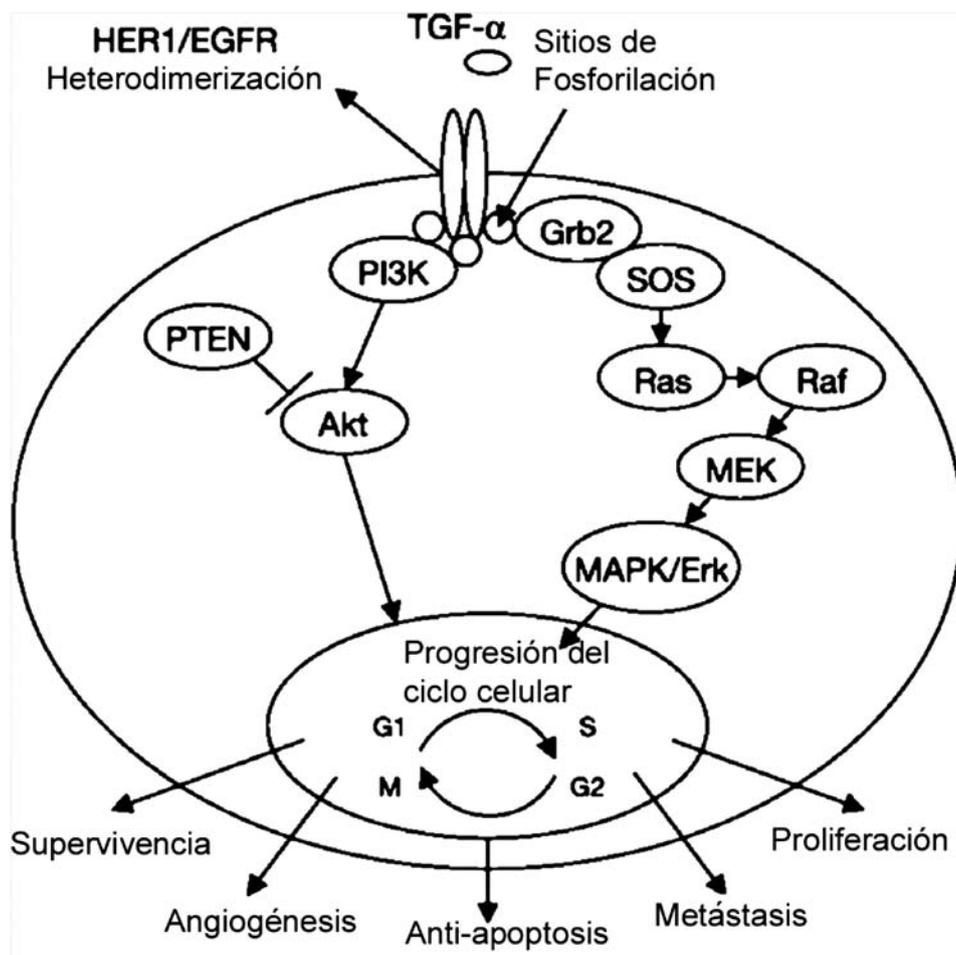
pacientes agentes menos tóxicos, como las novedosas terapias dirigidas, con el potencial de mejorar la eficacia y mantener una buena calidad de vida con una baja toxicidad. La inhibición de receptores con actividad de TK mediante la administración de anticuerpos monoclonales, RNAs de interferencia y/o EGFR-TKIs, impiden la proliferación y la supervivencia de células neoplásicas, induciendo el arresto celular y apoptosis. Los tratamientos moleculares contra la vía del EGFR, son una de las estrategias terapéuticas en el CPCNP. Los tratamientos con agentes biológicos tales como los anticuerpos monoclonales y los EGFR-TKIs, son la opción para ser usados como tratamientos de primera y segunda línea, en pacientes con CPCNP avanzado. Puesto que presentan una toxicidad aceptable y han mostrado resultados sorprendentes, en un grupo particular de pacientes. Los anticuerpos como el cetuximab,¹⁴ se unen competitivamente al dominio extracelular del EGFR inhibiendo la asociación de su ligando e impidiendo su dimerización, fosforilación y activación. Además, la inhibición del receptor induce su baja regulación y eventualmente su internalización y degradación, proceso que explica la actividad antitumoral de estos anticuerpos.¹⁵

▷ INHIBIDORES DE CINASAS DE TIROSINAS (TKIs)

Los TKIs son moléculas pequeñas que inhiben la actividad enzimática de los receptores de factores de crecimiento. Muchas de estas moléculas, pueden categorizarse en los siguientes grupos: 1) Inhibidores competitivos del ATP, los cuales se unen predominantemente al sitio de unión del ATP de la cinasa, cuando este sitio está en la conformación activa. 2) Inhibidores que reconocen y se unen al sitio de unión del ATP en su forma inactiva y de esta manera haciendo energéticamente desfavorable la activación. 3) Inhibidores alostéricos los cuales, se unen fuera del sitio de unión del ATP pero modifican la estructura tridimensional del receptor evitando la interacción entre el ATP y el dominio de TK. 4) Inhibidores covalentes, que se unen irreversiblemente al sitio de unión del ATP de la cinasa. Los TKIs son efectivos contra blancos moleculares membranales o intracelulares y han sido los métodos de inhibición del EGFR, más exitosos.¹⁶

El marcador más usado y confiable para la selección de pacientes candidatos a ser tratados con EGFR-TKIs, es la detección de mutaciones en los exones 19 al 21 del EGFR. Desafortunadamente, se ha observado que el 50% de los pacientes tratados con EGFR-TKIs desarrollan resistencia adquirida después de seis a 12 meses de tratamiento con dichos agentes, debido a que se genera la mutación T790M en el exón 20 del EGFR. Esta mutación reduce hasta cien veces la capacidad inhibitoria de

Figura 2.
Representación esquemática de la vía de señalización del EGFR.



Tomado y modificado de Ray M, Salgia R, Everette E. The role of EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. VOKES the oncologist lung cancer. The Oncologist 2009;14:1116-1130.

los EGFR-TKIs. Los estudios de modelado estructural han postulado que la mutación T790M, genera un incremento de unión del ATP al EGFR por más de un orden de magnitud, lo que facilita la fosforilación del EGFR, especialmente cuando se encuentra en conjunto con la mutación L858R, lo que origina la resistencia al gefitinib o erlotinib.⁵

▷ ERLOTINIB Y GEFITINIB, INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN DEL EGFR

El erlotinib y el gefitinib son moléculas pequeñas que funcionan como inhibidores del dominio intracelular con actividad de TK del EGFR, se unen de manera reversible a este dominio compitiendo con el ATP e

inhibiendo la transfosforilación de los residuos de tirosinas del EGFR y bloquean las señales de transducción.¹⁷

Actualmente, tanto el erlotinib como el gefitinib son utilizados como terapia molecular contra el cáncer, porque reduce la autofosforilación del EGFR en células tumorales, bloquea la progresión de la fase G1 del ciclo celular e induce apoptosis.¹⁸ Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento, son diarrea y rash. Sin embargo, otras toxicidades frecuentes son: dolor de cabeza, náusea, fatiga, incremento transitorio de bilirrubina sérica y transaminasa.¹⁷

La FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de erlotinib, en combinación con gemcitabina como primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irreseccable o metastásico.

Lo anterior basado en un estudio clínico fase III, que mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de los pacientes con este tipo de tumor.¹⁹ El erlotinib también está en investigación para su uso en el tratamiento de otro tipo de tumores, incluyendo el cáncer de mama, cabeza y cuello, colon y ovario en combinación con quimioterapia y otras terapias moleculares dirigidas.¹⁶

La eficacia y la seguridad del erlotinib se evaluaron recientemente, en pacientes con glioblastoma que tuvieron una primera recaída.²⁰ Los resultados de este trabajo mostraron medianas de respuestas de siete meses, 20% de SLP a seis meses y una mediana de SG, de 9.7 meses. El 23% de los pacientes mostraron efectos adversos grado tres a cuatro relacionados al tratamiento. La diarrea y rash fueron los efectos más comunes. De manera interesante las respuestas no estuvieron asociadas a la amplificación del gen EGFR.²⁰

▷ ERLOTINIB Y GEFITINIB COMO TRATAMIENTO DEL CPCNP

El erlotinib ha mostrado considerables índices de respuesta, en estudios clínicos fase II en pacientes con CPCNP avanzado, que recibieron tratamiento previo. Basado en un estudio clínico randomizado fase III,²¹ el erlotinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de CPCNP localmente avanzado o metastásico, que haya fallado al menos a una primera línea de quimioterapia. El estudio internacional BR.21²¹ aleatorizó 731 pacientes con CPCNP avanzado, que fallaron previamente a uno o dos regímenes de quimioterapia a recibir erlotinib o placebo (estudio NCIC-CTG BR.21). Tanto la respuesta al tratamiento (8.9% vs <1%, $p < 0.001$), la SG (6.7 vs 4.7 meses, $p < 0.01$) y la calidad de vida de los pacientes, mejoró significativamente en el grupo que recibió erlotinib.²¹ El género femenino, el origen asiático sin historia de tabaquismo y el adenocarcinoma se asociaron con la respuesta, pero la única característica clínica que se asoció con un beneficio en la supervivencia fue la ausencia de historia de tabaquismo. Las tasas de respuesta y tolerancia a erlotinib fueron confirmadas en 6 708 pacientes, dentro del estudio TRUST.²² Los análisis multivariados que evalúan características clínico patológicas sugieren, que los pacientes con adenocarcinomas, sin antecedentes de tabaquismo y con expresión de EGFR correlacionan con las respuestas al erlotinib.²³ Sin embargo, en el estudio BR.21, la expresión, el número de copias y el análisis de mutaciones del EGFR no muestran una asociación significativa con la supervivencia de los pacientes, cuando se hacen análisis multivariados pero sugieren estudios prospectivos.²⁴

Como tratamiento de primera línea para CPCNP avanzado, la adición de erlotinib a la quimioterapia estándar basada en platino no tiene beneficio en términos de sobrevida.^{25,26} No obstante, estos trabajos sugieren que la supervivencia puede aumentar, cuando se administra erlotinib a los pacientes que tuvieron una enfermedad estable o respondieron a la quimioterapia (**Tabla 1**). Un estudio fase II en pacientes con carcinoma bronquioalveolar que recibieron erlotinib, mostraron una respuesta de 25% que correlacionó con tabaquismo negativo y con mutaciones en EGFR y no hubo respuesta en pacientes con mutaciones en KRAS.²⁷ En otro estudio fase II, en el cual se usó erlotinib en 150 pacientes con CPCNP, reportó una respuesta que correlacionó con las características clínicas asociadas que fueron: adenocarcinoma y la exposición al humo de leña. Lo que les permitió concluir que la exposición al humo de leña está asociada con una mejor respuesta al erlotinib, mejorando la progresión libre de enfermedad en pacientes con CPCNP.²⁸

El gefitinib ha mostrado ser efectivo como primera línea de tratamiento en pacientes asiáticos, con CPCNP avanzado y con características clínicas favorables como el género femenino, sin antecedentes de tabaquismo y con adenocarcinoma.^{29,30} Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, multicéntrico, fase III, Evaluación de Sobrevida en Cáncer Pulmonar con GEFITINIB (*ISEL*, por sus siglas en inglés), se diseñó para investigar el efecto de sobrevida de gefitinib 250 mg/día más el tratamiento paliativo, en pacientes con CPCNP que eran refractarios o intolerantes a su esquema de quimioterapia más reciente. El punto final primario de *ISEL*, fue la supervivencia en las poblaciones de pacientes en general y con adenocarcinoma. Los puntos finales secundarios incluyeron tiempo hasta el fracaso del tratamiento (ThFT), tasa de respuesta objetiva (TRO), CdV y mejoría de los síntomas y seguridad.³¹ Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años de edad, habían recibido uno o dos esquemas previos de tratamiento para CPCNP y eran refractarios o intolerantes al esquema más reciente de quimioterapia. Para pacientes de <70 años de edad (pero no pacientes ≥ 70 años de edad), esto debió contener por lo menos un esquema con platino. Los pacientes fueron clasificados en un principio de acuerdo con la histología del tumor, sexo, antecedentes de tabaquismo, número de esquemas previos de quimioterapia, razón para el fracaso de la quimioterapia previa y ED. Se agregaron los siguientes subgrupos adicionales de pacientes, al análisis de subgrupo estadísticamente riguroso: tratamiento previo con docetaxel, edad al momento de la aleatorización, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento, origen racial y mejor respuesta a la quimioterapia

Tabla 1.

Estudios randomizados del uso de erlotinib.

| Autor/estudio | Brazos del tratamiento | Número | ORR | PFS | OS | Comentarios |
|---|-----------------------------------|--------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Erlotinib, tratamiento de primera línea para CPCNP avanzado | | | | | | |
| Herbs (Tribute) | Pac/Carbo + erlotinib | 526 | 21.5% | 5.1 meses | 10.6 meses | Ningún beneficio total, si no una pequeña ventaja fue observada en personas no fumadoras |
| | PAc/Carbo + placebo | 533 | 19.3% <i>P</i> = 0.36 | 4.9 meses <i>P</i> = 0.36 | 10.5 meses <i>P</i> = 0.95 | |
| Gatzemeier (TALENT) | Gem/Cis + erlotinib | 580 | 31.5% | 5.5 meses | 9.9 meses | La expresión del EGFR no correlaciona con la supervivencia |
| | Gem/Cis + placebo | 579 | 29.9 % NS | 5.7 meses <i>P</i> = 0.74 | 10.2 meses <i>P</i> = 0.49 | |
| Erlotinib, tratamiento de segunda línea para CPCNP avanzado | | | | | | |
| Shepherd (BR.21) | Erlotinib Placebo | 488 | 8.9% | 2.2 meses | 6.7 meses | Erlotinib establecido como tratamiento de segunda y tercera línea |
| | | 243 | <1% <i>P</i> < 0.001 | 1.8 meses <i>P</i> < 0.001 | 4.7 meses <i>P</i> < 0.001 | |
| Fehrenbacher | Docetaxel (D) o Pemetrexed (P) | 41 | 12.2 % | 3.0 meses | N/A | Eventos inferiores en el brazo bevacizumab + erlotinib |
| | Bevacizumab + D o P | 40 | 12.5% | 4.8 meses | | |
| | Bevacizumab + erlotinib | 39 | 17.9% | 4.4 meses | | |

Tomado y modificado de Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Curr Opin Oncol* 2008;20:162-175. Carbo, carboplatino; Cis, cisplatino; Gem, gemcitabina; ORR, índice de respuesta total; OS, sobrevida total; Pac, paclitaxel; PFS, sobrevida libre de progresión.

previa. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir gefitinib o placebo, además de tratamiento paliativo, de acuerdo con las prácticas locales. En una mediana de seguimiento de 7.2 meses (rango tres a 15 meses), ocurrieron 976 muertes en el estudio ISEL y la tasa total de mortalidad fue de 58%. En la población general, la mejoría en la sobrevida con gefitinib no alcanzó significancia estadística en comparación con placebo (Razón de riesgos de rangos logarítmicos [RR] 0.89; IC del 95% 0.77, 1.02; *p*=0.087). No obstante, un análisis de riesgos proporcionales de Cox sugirió significancia estadística a favor de gefitinib (RR 0.86; 95% IC del 0.76, 0.99; *p*=0.030). La mediana de la sobrevida en la población general fue de 5.6 meses para gefitinib, en comparación con 5.1 meses para placebo. Las tasas estimadas de sobrevida a un año para gefitinib y placebo fueron de 27% y 21%, respectivamente en la población en general.³¹

El estudio TRUST sugiere que la tasa de respuesta y la seguridad en pacientes con CPCNP no seleccionados, son similares tanto en primera, segunda y tercera línea de quimioterapia.³² Hasta la fecha, no se han realizado estudios comparativos fase III entre pemetrexed, docetaxel *vs* erlotinib, pero analizando las evidencias actuales, los expertos indirectamente infieren que para tratamientos de segunda línea el erlotinib es tan efectivo como el docetaxel en términos de sobrevida. A pesar de la carencia de estudios comparativos, el pemetrexed podría ser al

menos tan efectivo como el docetaxel y el erlotinib tan efectivo como ambas drogas.

En tratamientos de primera línea, la toxicidad de la quimioterapia es considerada superior a la del erlotinib y en tratamientos de tercera línea, el erlotinib es el tratamiento más efectivo. Sin embargo, para los tratamientos de segunda línea una selección cuidadosa de los pacientes es requerida. Considerando la eficacia, si se concluye que estas drogas son similares, la decisión para administrarse podría tomarse de acuerdo a aspectos individuales para cada caso. Por ejemplo: en un fumador sin comorbilidades, probablemente la quimioterapia es preferible. En contraste, en una mujer con adenocarcinoma, sin historia de fumadora el tratamiento con erlotinib es la opción más factible puesto que el erlotinib parece beneficiar a estos subgrupos.³³

Las evidencias muestran que las opciones para tratamientos de segunda línea, parecen ser comparables en lo que concierne a respuesta. Para seleccionar la terapia más conveniente, los expertos evalúan las condiciones para cada caso junto con el paciente, quien está bien informado de la toxicidad de cada droga. Los datos parecen sugerir que el perfil de seguridad del erlotinib, es más favorable que el de drogas de uso general de segunda línea. En estudios internacionales aplicados en otros países, hacen comparaciones acerca de la rentabilidad del uso del erlotinib, con las otras dos opciones para el tratamiento de segunda línea, los cuales muestran ventajas más altas

para el uso del erlotinib. En América Latina, se hicieron dos estudios donde analizaron la rentabilidad y consideraron no sólo la medicación y costo del servicio médico sino también, el costo de las complicaciones que pueden presentarse en cada administración, generalmente neutropenia por quimioterapia y diarrea o rash por erlotinib. De acuerdo, a la investigación realizada con docetaxel y pemetrexed que consideró todos los costos hasta medicación adicional y principalmente costos de hospitalización, los costos de docetaxel fueron mucho más altos a comparación de los de pemetrexed.³³ No hay conocimiento de análisis de rentabilidad del erlotinib, realizados por instituciones locales. Sin embargo, una empresa consultora independiente realizó un análisis local centrado en mujeres con adenocarcinoma y comparó la rentabilidad del erlotinib con la del docetaxel y demostró una ventaja de rentabilidad para el erlotinib.³² Por lo tanto, el erlotinib es una opción efectiva para ser usado como tratamiento de segunda línea.

▷ PERSONALIZACIÓN DE TRATAMIENTO

Los datos recientes acerca de la selección molecular de los pacientes con mutaciones en el EGFR que favorecen la respuesta a erlotinib, han mejorado el conocimiento acerca del uso adecuado de estos agentes. Un estudio prospectivo de la determinación de mutaciones en el EGFR, fue llevado a cabo por el grupo de cáncer de pulmón en España.³⁴ Dos mil ciento cinco pacientes con CPCNP avanzado fueron evaluados, de estos 350 fueron positivos a mutaciones en el EGFR (16.6%), la mutación más frecuente fue L858R en el exón 19 (62.2% vs 37.8%). Las mutaciones en EGFR fueron más comunes entre mujeres (69.7%), no fumadores (66.6%) y con adenocarcinomas (80.9%). Doscientos diecisiete pacientes con mutaciones en EGFR fueron tratados con erlotinib, los cuales tuvieron una SLP y SG de 14 y 27 meses, respectivamente. En el análisis multivariado se encontró una asociación entre una SLP pobre, género masculino (HR 2.94, 95% CI 1.72-5.03, $p < 0.001$) y la presencia de la mutación L858R (HR 1.92, 95% CI 1.19-3.10; $p = 0.02$).³⁴

Aunque el tabaquismo es considerado el principal factor de riesgo para desarrollar CPCNP, otros factores de riesgo como la exposición al humo de leña tienen gran importancia en el desarrollo de esta neoplasia. El humo de leña es un carcinógeno humano, pero se desconoce su mecanismo de acción en la carcinogénesis pulmonar. El cáncer pulmonar asociado a tabaquismo con respecto al asociado al humo de leña, presenta comportamientos clínicos distintos con características moleculares y biológicas únicas y específicas. Esto sugiere que los tumores

pulmonares asociados a la exposición al humo de leña, podrían tener un patrón de expresión genética distinto al de los tumores asociados a tabaquismo. Nuestro grupo de investigación, encontró mayores tasas de respuesta al tratamiento con erlotinib, comparado con lo reportado a nivel internacional (34% vs 9%), en pacientes con CPCNP avanzado refractario a quimioterapia,³³ lo que sugiere una mayor frecuencia de mutaciones de EGFR en nuestra población.

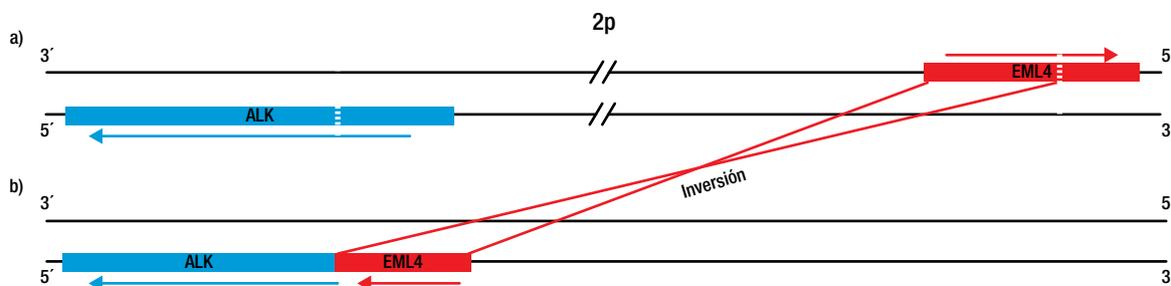
▷ GENOTIPIFICACIÓN DE PACIENTES CON CPCNP EN EL INCAN

Nuestro grupo de trabajo ha determinado el estatus de mutaciones de los genes EGFR y KRAS, de 381 pacientes con CPCNP que acuden al INCAN, con la finalidad de proveer el tratamiento adecuado al paciente oncológico y mejorar su calidad de vida. A dichos pacientes, se les tomó la biopsia por tru-cut y posteriormente se aisló el DNA, para finalmente detectar mutaciones en los genes mencionados previamente, mediante PCR en tiempo real. Los resultados fueron los siguientes: de 381 pacientes evaluados, 191 (31.2%) presentaron mutaciones en el EGFR de los cuales, 11 (9.2%) mostraron mutaciones en el exón 18, 76 (63.9%) presentaron delecciones en el exón 19, 31 (26%) la mutación L858R en el exón 21, 10 (8.4%) mostraron la mutación S768I en el exón 20, 11 (9.2%) albergaron mutaciones complejas, mientras que únicamente ocho (2.1%), pacientes presentaron la mutación T790M. Todas las mutaciones mencionadas anteriormente, presentaron una asociación independiente con la histología de adenocarcinoma, la edad avanzada y ausencia de historia de tabaquismo.

La presencia o ausencia de mutaciones en el gen KRAS, se evaluó en solo 202 pacientes, de los cuales 34 (16.8%) contuvieron la mutación. Aunque la mayoría de los informes indican que las mutaciones en EGFR y KRAS se excluyen entre sí, nuestros resultados muestran que mutaciones del gen KRAS pueden coexistir con mutaciones en el EGFR, similar a un reporte anterior.³⁵ Nuestros resultados sugieren una mayor frecuencia de mutaciones del gen KRAS en fumadores que en no fumadores, como ha sido mostrado en reportes anteriores.³⁶ Pacientes con mutaciones en EGFR y ausencia de mutaciones en KRAS, recibieron tratamiento a base de terapias biológicas con EGFR-TKIs en primera, tercera y cuarta línea de tratamiento. Los resultados clínicos fueron: respuesta completa 7,1%, respuesta parcial el 55,4% (tasa de respuesta global del 62,5%) y enfermedad estable en el 37,5%. SLP y SG fueron de 15,1 (IC 95%: 12.4-17.9) y de 16,4 meses (12.4-20.6),

Figura 3.

Representación esquemática del mecanismo de fusión de ALK con EML4: Inv. (2) (p21p23). Gen de EML4 y de ALK a), Inversión de EML4 y ALK generando la fusión EML4-ALK b).



respectivamente. No se encontraron diferencias en la SG entre los pacientes portadores de deleciones en el exón 19 (16,5 meses, 10.4-22.7) o L858R (16 meses, 11.1-20.9, $p=0,612$), resultados similares fueron reportados en pacientes tratados con gefitinib como terapia de primera línea en pacientes con mutaciones en EGFR.³⁷ Es importante destacar, que únicamente ocho (2.1%) pacientes presentaron la mutación T790M, esta mutación se genera posterior al tratamiento con EGFR-TKIs y esta reportada como una mutación de resistencia adquirida a estos inhibidores.⁵ No obstante, existe ya en el mercado un nuevo EGFR-TKI denominado afatinib, el cual es un medicamento que tiene la capacidad de unirse y bloquear al EGFR a pesar de la presencia de la mutación de resistencia T790M.³⁸ Este nuevo EGFR-TKI, está siendo investigado en el programa de LUX-Lung, que evalúa a el afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con mutaciones que activan el EGFR (LUX-Lung 2, 3 y 6) y como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes que han adquirido resistencia al gefitinib y / o erlotinib (LUX-Lung 1, 4 y 5). LUX-Lung 1 y 2 han demostrado, dentro de sus grupos respectivos, un aumento significativo en la tasa de control de la enfermedad de 58% y 86%, respectivamente, y una prolongación significativa de supervivencia libre de progresión. Además de fase III de ensayos clínicos, actualmente en curso para evaluar afatinib en combinación con paclitaxel (LUX-Lung 5), y en comparación con cisplatino/ pemetrexed (LUX-Lung 3) o cisplatino / gemcitabina (LUX-Lung 6).

Respecto a esto, queremos recalcar la importancia de la genotipificación de los pacientes con CPCNP, la cual tiene un impacto importante para determinar el tratamiento adecuado, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente oncológico.

▷ MANTENIMIENTO CON ERLOTINIB

La terapia de mantenimiento en pacientes con CPCNP después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia, puede retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia. Cappuzzo y colaboradores llevaron a cabo un estudio fase fase III, que usó erlotinib como terapia de mantenimiento en pacientes con CPCNP irsecable y con enfermedad no progresiva, después de la primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de platino. Ochocientos ochenta y nueve pacientes que no progresaron a la enfermedad, fueron randomizados a recibir erlotinib 150 mg/día o placebo hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados por estatus de EGFR, estadio, ECOG, régimen de quimioterapia, tabaquismo y región. Después de una mediana de seguimiento de 11.4 meses del grupo de erlotinib contra 11.5 del grupo placebo, se evaluó la SLP. En el grupo de erlotinib fue de 12.3 semanas contra 11.1 semanas en el grupo placebo (HR 0.71 95% CI 0.62-0.82; $p<0.001$). La SLP fue más alta en pacientes con sobreexpresión de EGFR y tratados con erlotinib (12.3 semanas), comparado contra los que sobreexpresan EGFR y recibieron placebo (11.1 semanas) (HR 0.69, 0.58-0.82; $p<0.001$). Los eventos adversos grado tres, más comunes fueron rash y diarrea. Serios eventos adversos se reportaron en 47 pacientes (11%) del grupo de erlotinib y en 34 (8%) del grupo placebo. El evento adverso más común fue neumonía (siete casos en el grupo de erlotinib 2% y cuatro < 1%, en el grupo placebo).³⁹ Este estudio sugiere que la terapia de mantenimiento con erlotinib es bien tolerada en pacientes con CPCNP avanzado y prolonga significativamente la SLP. Además, puede ser utilizada en pacientes que no progresaron después de cuatro ciclos de quimioterapia.³⁹

▷ FUSIÓN DEL ONCOGÉN EML4-ALK

En el linfoma anaplásico de células grandes, el gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) se une con el gen de nucleofosmina (MNP), generando una proteína de fusión NPM-ALK, la cual juega un papel esencial en la linfomagenesis. Aunque la unión de ALK se ha relacionado con neoplasias hematológicas, en el 2007 se describió una nueva fusión asociada a NSCLC que involucra a ALK, con el gen de la proteína 4 asociada a microtúbulos equinodermos (EML4). La fusión resultante genera una inversión pequeña dentro del cromosoma 2p; la inv. (2) (p21; p23), la cual conduce a la expresión de una tirosina-cinasa quimérica, que induce crecimiento constitutivo de las células, por lo tanto, la fusión EML4-ALK posee actividad oncogénica tanto *in vitro* como *in vivo*. Diversos estudios de pacientes, han reportado una frecuencia de expresión entre un 3% y 13% de la fusión EML4-ALK. Además las características clínicas asociadas a esta mutación, son muy similares a los pacientes que presentan mutaciones en el receptor del EGFR, estos pacientes parecen ser más jóvenes que el paciente promedio de cáncer de pulmón (edad media 52 años), no fumadores y con predominancia histológica de adenocarcinomas (principalmente en adenocarcinoma con células en anillo de sello). Cabe mencionar, que los pacientes con EML4-ALK no presentan mutaciones de EGFR y del gen KRAS. Por otra parte, dependiendo del punto de ruptura del gen EML4 existen variantes o isoformas de la fusión, las cuales se han confirmado por diferentes grupos de investigaciones (Figura 3).

En México, poco se conoce sobre la frecuencia de esta nueva alteración citogenética en pacientes con cáncer de pulmón. El impacto de la predicción sobre la frecuencia del gen de expresión de EML4-ALK, en diferentes poblaciones étnicas es motivo de estudio. Las técnicas de RT-PCR o FISH son métodos sensibles y fiables para la detección de tumores con células EML4-ALK positivos. Es un criterio de diagnóstico la determinación de EML4-ALK, para tomar decisiones respecto al tratamiento quimio-terapéutico con inhibidores específicos. El inhibidor de la molécula de ALK (PF-02341066-Crizotinib), ha mostrado tener buenos resultados en pacientes con cáncer de pulmón positivo para la translocación ALK, los cuales conducen a la muerte celular vía apoptosis *in vitro* y a la reducción del tumor *in vivo*. Los pacientes tratados con crizotinib presentan respuestas alrededor de 57% y control de la enfermedad a seis meses del 72%. Sin embargo, al igual que mutaciones de EGFR en T790R, confiere resistencia a ITK, se han descubierto adquiridas mutaciones dentro del dominio cinasa del gen EML4-ALK, que confiere resistencia al crizotinib.^{40,41}

En conclusión, la genotipificación de pacientes con CPNCP es fundamental para el tratamiento, y debe ser considerado un estándar en el manejo de estos pacientes. Los factores predictivos de respuesta a los Inhibidores de TK son las mutaciones de sensibilidad en el EGFR, como la delección del exon 19 y mutaciones puntuales del exón 21. La frecuencia de este tipo de mutaciones varía de acuerdo al origen étnico, en Latinoamérica parece ser intermedio a asiáticos y a caucásicos.⁴² La falta de respuesta a estos inhibidores está asociada a la traslocación del gen de ALK y mutaciones en KRAS. Otras mutaciones están siendo estudiadas como la BRAF, la cual que presenta en alrededor de 3% y esta asociada al tabaquismo, inhibidores de BRAF están siendo estudiados actualmente en esta población.⁴³

REFERENCIAS

- Ginsberg RI, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. Non small-cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology, 6th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven. 2001. 925-983.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Thun. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008;58:71-5896.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular origins of cancer. Lung cancer. N Engl J Med 2008;13(359):1367-1380.
- Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. Oncogene 2002;21:7298-7306.
- Suda K, Onozato R, Yatabe Y, et al. EGFR T790M mutation. A double role in lung cancer cell survival? J Thor Oncology 2009;4(1):1-4.
- Voldborg RL, Damstrup M, Spang-Thomsen H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. Ann Oncol 1997;8(12):1197-1206.
- Hsuan JJ. Oncogene regulation by growth factors. Anticancer Res 1993;13:2521-2522.
- Kotsakis A, Georgoulas V. Targeting epidermal growth factor receptor in the treatment of non-small-cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother 2010;11(14):1-27.
- Ray M, Salgia R, Everette E. The role of EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. VOKES the oncologist lung cancer. The Oncologist 2009;14:1116-1130.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 2007;7:169-181.
- Rosel R, Taron M, Reguart N, et al. Epidermal growth factor receptor activation: How exon 19 and 21 mutations changed our understanding of the pathway. Clin Cancer Res 2006;12(24):7222-7231.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350(21):2129-2139.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:4285-4291.
- Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. Cancer cell 2005;7(4):301-311.
- Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38:17-23.
- Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. J Pharmacol Exp Ther 2005;315:971-979.
- Erlotinib. CP 358774, NSC 718781, OSI 774, R 1415. Drugs R&D 2003;4(4):243-248.
- Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Cancer Res 1997;57:4838-4848.

19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
20. Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, et al. Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol* 2010. [Epub ahead of print].
21. Shepherd FA, Rodríguez-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
22. Groen H, Arrieta O, Riska H, et al. The global TRUST study of erlotinib in advanced non small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;Suppl 2:S3.
23. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144.
24. Florescu M, Hasan B, Seymour L, et al. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Thorac Oncol* 2008;3:590-598.
25. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-5899.
26. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced nonsmall-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545-1552.
27. Kris MG, Sandler A, Miller V, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with bronchioloalveolar carcinoma treated with erlotinib in a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005;23:7029.
28. Arrieta O, Martínez-Barrera L, Treviño S, et al. Wood-Smoke exposure as a response and survival predictor in Erlotinib-treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients: An open label phase II study. *J Thoracic Oncology* 2008;3(8):887-893.
29. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Curr Opin Oncol* 2008;20:162-175.
30. Wong MK, Lo AI, Lam B, et al. Erlotinib as salvage treatment after failure to first-line gefitinib in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65(6):1023-1028.
31. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
32. Gatzemeier A, Ardizzoni K, Horwood J, et al., Erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim safety analysis of the TRUST study. *J Clin Oncol* 2007;1(25):7645.
33. Castagnari A. Conclusions of the expert panel: importance of erlotinib as a second-line therapeutic option. *BMC Proceedings* 2007;2(Suppl 2):S4.
34. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-967.
35. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of Patient Selection for Gefitinib in Non-Small-Cell-Lung-Cancer by Combined Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation, K-ras Mutation, and Akt Phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2538-2544.
36. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, et al. TP53 and KRAS Mutation Load and Types in Lung Cancers in Relation to Tobacco Smoke: Distinct Patterns in Never, Former, and Current Smokers. *Cancer Res* 2005;65(12):5076-5083.
37. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med* 2009;362(25):2380-2388.
38. Hirsh V. Afatinib (BIBW2992) development in non-small-cell-lung cancer. *Future Oncol* 2011;7(7):817-825.
39. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-529.
40. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-1703.
41. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363(18):1734-1739.
42. Arrieta O, Cardona AF, Lopez AG, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer in Latinamerican Patients. *J Thorac Oncology* 2011;6:S325-326.
43. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2046-2051.

Cordoma Sacro: Técnica quirúrgica y resultado clínico en tres casos

Chordoma Sacrum: Surgical Technique and clinical outcomes in three cases

Jesús Alberto Pérez-Contreras,¹ Isaac Nájera-Domínguez,² Juan Fernando Calderón-Carrillo,³ Sergio Torres-Vargas,⁴ Francisco Cuevas-Salazar.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: El Cordoma es un tumor de difícil tratamiento derivado del origen notocordal, comportamiento biológico y del sitio anatómico donde suele crecer, motivo de esto es un tratamiento multidisciplinario y pronóstico reservado.

Objetivo: Describir la técnica quirúrgica de la resección en bloque del cordoma sacro, sin realizar rotación de colgajo muscular para la reconstrucción pélvica, así como presentar la experiencia en el manejo multidisciplinario.

Material y Métodos: Se captaron los casos con el diagnóstico de cordoma sacro, durante el periodo comprendido entre abril del 2009 a mayo del 2010, en los cuales se realizó resección en bloque vía posterior y reconstrucción pélvica, utilizando teflón y malla de polipropileno, tratados y evaluados prospectivamente.

▷ ABSTRACT

Introduction: The Chordoma is a difficult kind of tumor instead notochordal origin, biological behavior and anatomic site usual grow it, reason for a multidisciplinary approach and prognosis reserved.

Objective: To describe a surgical technique for the chordoma sacrum bloc resection without muscular pedicle rotation for pelvic reconstruction, and show the multidisciplinary experience in their management.

Material and methods: We include the cases with chordoma report during April 2009 to May 2010, in which a posterior bloc resection and prothetic Teflon - polypropylene pelvic reconstruction was made, treatment and the posterior evaluations were prospective.

Results: We found three cases with possibility for bloc resection and chordoma sacrum histology report (two men

1 Médico Neurocirujano Adscrito al Hospital de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

2 Médico Cirujano Oncólogo Adscrito al Servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

3 Médico Neurocirujano Adscrito al Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

4 Médico Cirujano Oncólogo Jefe de Servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Cen-

tro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

5 Médico Neurocirujano del Centro Neurológico Institución, CENOR Centro Médico, ABC. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Alberto Pérez Contreras. Dirección del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ubicado en Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. C.P. 07760. México, D.F., México. Teléfono: 5627 6900, Ext: 22669. Correo electrónico: alpercz@gmail.com.

Resultados: Se incluyeron tres casos, dos hombres y una mujer, en los cuales se evaluó la posibilidad de resección en bloque de cordoma sacro, ya corroborado por histología. La edad promedio fue de 44 años. Se realizó el procedimiento, sin complicaciones. La principal complicación posoperatoria fue la infección de vías urinarias bajas, asociado a permanencia prolongada de sonda transuretral. Todos los pacientes conservaron función motora y sensitiva que les permite la marcha, sin mayor déficit respecto al estado prequirúrgico. Dos de los pacientes tienen continencia de esfínter anal y urinario, en un caso esto no pudo evaluarse por tener colostomía. No hubo defunciones.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que realizando este procedimiento de forma multidisciplinaria, se obtiene un resultado oncológico y neurológico aceptable. Es necesario un seguimiento a largo plazo, para determinar el periodo libre de enfermedad.

Palabras clave: Cordoma, tumor sacro, técnica quirúrgica, reconstrucción pélvica, México.

and one woman). Media of 44 years old, the procedure was made without severe complications. The main is lower urinary tract infection due to transurethral catheter long term use. The entire patient has a motor and sensitive function and is able to walk. Two patients present anal and urinary continence, one patient it is not possible to evaluate for a colostomy. No mortality was present.

Conclusions: *The results support when the procedure it is made for a multidisciplinary team it is possible to obtain an oncologist and functional acceptable. It is necessary a long term follow up to observe a free period of disease.*

Keywords: *Chordoma, sacrum tumor, surgical technique, pelvic reconstruction, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El Cordoma es un raro tumor derivado de un remanente notocordal, que puede afectar cualquier lugar del neuroraje, donde exista este remanente.¹ Con mayor frecuencia en los extremos de la notocorda primitiva: en la región del clivus en 35%, en la región sacro coccígea en 53%² y en menor frecuencia, entre estas dos zonas.³ Las metástasis derivadas de este tumor son menores del 5%,⁴ y la recurrencia después de la cirugía es mayor del 85% de los pacientes, por lo que se utiliza adyuvancia con radioterapia.^{5,6}

Este tumor se caracteriza por un crecimiento lento e histológicamente es considerado de bajo grado de malignidad, las dimensiones alcanzadas son debido al comportamiento biológico de crecimiento lento. Los síntomas que aparecen son tardíos, sin embargo, debido a la asociación con estructuras de origen neural, vascular y visceral, requieren de un acceso multidisciplinario, para lograr una resección exitosa.⁷

La resección en bloque con integridad del tumor sin contaminación del campo quirúrgico, es el tratamiento ideal para lograr un control local de la enfermedad, así como brinda mejor probabilidad de curación.^{8,9} Este procedimiento es técnicamente complejo, e implica tener un conocimiento anatómico preciso de la región. Aunado a esto, debe considerarse como común, que alcancen dimensiones importantes antes de ser diagnosticados.¹⁰

La preservación de raíces sacras es importante al igual que no lesionar estructuras vasculares y viscerales, debido a que el sacrificio neural conlleva diferentes grados de compromiso neurológico.¹¹ Con lo anterior, en la evaluación preoperatoria se debe tratar de determinar la extensión de la enfermedad, así como predecir el compromiso neurológico.¹²

Se han descrito diferentes accesos para la resección de tumores en esta localización,^{13,14} vía anterior a través del abdomen y vía posterior. El acceso vía posterior tiene menor morbilidad,¹⁵ y se ha utilizado rotación de colgajo muscular para la reconstrucción de la pared posterior de la pelvis,¹⁶ en el cual interviene un equipo que lo conforma: un cirujano de columna, un cirujano oncólogo y un cirujano reconstructivo.

El objetivo del presente trabajo es describir la técnica quirúrgica, para la resección en bloque del cordoma sacro coccígeo, vía posterior, sin utilizar colgajo muscular para la reconstrucción pélvica y presentar los resultados obtenidos.

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los casos fueron evaluados y tratados en conjunto, por el Servicio de Neurocirugía y Cirugía Oncológica, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tabla 1.

Datos demográficos

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|---|-------------------|----------------------|-----------------|
| Edad | 43 | 39 | 50 |
| Sexo | Masculino | Femenino | Masculino |
| Nivel vertebral | S3 | S3 | S4 |
| Histología | Cordoma Condroide | Cordoma Clásico | Cordoma Clásico |
| Síntoma principal | Dolor | Pujo y Estreñimiento | Dolor |
| Adyuvancia prequirúrgica | No | Si | No |
| Diametro del tumor | 120 mm | 150 mm | 90 mm |
| Tiempo de evolución antes de la cirugía | 18 meses | 6 meses | 12 meses |

A todos los pacientes se les realizó evaluación por imagen, para determinar el nivel sacro afectado, ya sea con Tomografía Axial Computada (TAC) y/o Resonancia Magnética (RM) de columna.

Se verificó histología en todos los casos con biopsia incisional y si los pacientes no presentaban factores de comorbilidad al verificar laboratorios preoperatorios completos, se les propuso cirugía.

▷ PRESENTACIÓN DE CASOS

Los datos demográficos se presentan en la **Tabla 1**. Éstos muestran predominancia en la edad adulta y sexo masculino, el nivel sacro afectado fue medio-bajo, el síntoma principal fue dolor de características axiales, sin radiculopatía ni compromiso de esfínteres, todos tuvieron sintomatología rectal del tipo pujo y tenesmo. Un paciente recibió radioterapia preoperatoria a pelvis.

▷ ACCESO QUIRÚRGICO

Previa intubación orotraqueal y monitorización del paciente, por parte del Servicio de Anestesiología, se colocó sonda transuretral, con el paciente en decúbito prono sobre bultos longitudinales, desde el tórax hasta la cresta ilíaca, lo cual permite un mejor retorno venoso y menor sangrado transoperatorio. Se flexiona la cadera y rodillas, con protección de ambos tobillos. Se ubica un cirujano a cada lado del paciente, neurocirujano y cirujano oncólogo. Se traza la incisión cutánea en forma de “Y” invertida, que inicia en la línea media a nivel de la apófisis espinosa de L5 y termina en la unión del tercio proximal, con el medio de la mayor prominencia que forma el tumor (**Figura 1**). A partir de ahí, se trazan ambas ramas derecha e izquierda con la mayor simetría posible hacia los glúteos, hasta considerarse lo necesario para control del perímetro tumoral y preservación del esfínter anal.

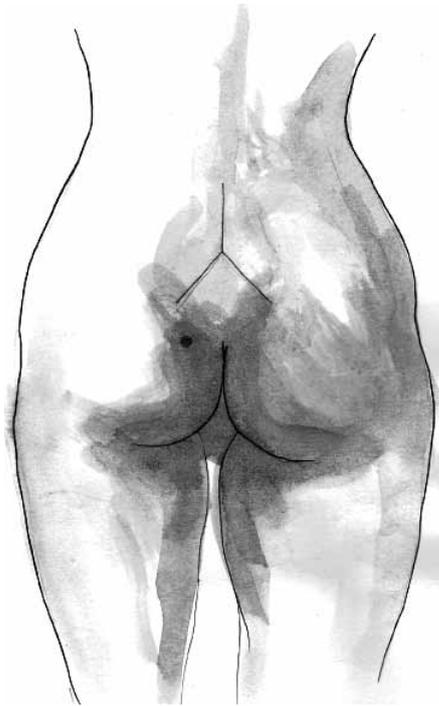
Con electrocauterio mono polar se continúa la disección, empezando por la parte proximal, hasta identificar el ligamento supra espinoso. Éste se preserva, se prosigue a disecar la grasa subcutánea hasta identificar el tumor en la porción proximal, liberando este plano en la mayoría de los casos avascular. De tal forma, que se liberan tres colgajos cutáneos, dos laterales y uno inferior, con el objetivo de identificar los planos del sacro en elementos óseos libres de tumor, y preparar el plano óseo de la sacrectomía. Se profundiza a través de la fascia lumbodorsal, con disección subperióstica para exposición de S1. En el nivel de S2, los músculos paraespinales son seccionados como parte de la pieza quirúrgica. Se sigue con la exposición lateral del tumor, para lo cual se debe seccionar el músculo glúteo, de preferencia en la inserción tumoral, en todo momento respetando la integridad del tumor en ambos lados. Por último, se identifica la porción distal del cóccix liberando el músculo elevador del ano y el rafe ano cóccigeo, en este momento se tienen identificados los límites superior, lateral-dorsal e inferior del tumor, pero aún persiste firmemente adherido por el complejo ligamentario del sacro, la hemorragia es mínima. Se inicia la liberación de los ligamentos del sacro, que lo sujetan al hueso coxal: el ligamento sacro tuberoso o sacro ciático mayor y el ligamento sacro espinoso o sacro ciático menor, ambos se palpan fácilmente en forma digital, en el contorno tumoral. Se seccionan con electrocauterio mono polar o sección con bisturí y ligadura con seda del 0. En este momento se ha liberado el cóccix del plano muscular y ligamentario. Todo está listo, para la sección del sacro y la liberación de la fascia de Waldeyer del meso recto.

El objetivo es obtener un margen de hueso, de características macroscópicas libres de tumor proximal.

Se ejecuta una laminectomía en el nivel donde se realizará la sacrectomía, con una fresa de alta velocidad

Figura 1.

Forma de incisión en la piel.



para exponer el saco dural y las raíz sacra S2. Una vez que se ha identificado la raíz S2, hasta la salida de su respectivo agujero, se libera el saco dural en forma circunferencial, para lograr pasar una sutura no absorbible de seda del 0. Se liga y se secciona el saco dural, sacrificando las raíces S3, S4 y S5, que pasan a través del tumor.

Se continúa con las osteotomías sacras con fresa de alta velocidad, para la liberación de la pieza en bloque. Una transversal entre ambos agujeros de salida de la raíz S2, y dos laterales derecha e izquierda, entre este agujero y las escotaduras ciáticas. Se controla la hemorragia con cera para hueso y la pieza se tracciona dorsal y caudalmente, para seccionar el ligamento lumbosacro que une ambas porciones de la columna por la cara anterior, con esto la pieza queda libre y permite su movilidad.

Con la pieza traccionada dorsalmente, se realiza la sección del meso recto de la fascia de Waldeyer y de las inserciones musculares restantes, para la liberación de la pieza en bloque.

Se realiza hemostasia con bipolar sobre el meso recto, así como del tejido muscular.

Se coloca un parche de teflón, para protección del recto y una mala de polipropileno suturada al plano muscular, con la finalidad de provocar reacción de fibrosis y con ello contención de los órganos pélvicos. Se vuelven a aproximar los tejidos, con principal atención al músculo elevador del ano. Se deja un drenaje cerrado a succión y se cierra la herida quirúrgica, en los planos de tejido celular subcutáneo y piel. El drenaje se retira, hasta que el gasto por el mismo, sea menor de 50 cc y se obtenga de características serosas o serohemáticas. La sutura de piel se retira hasta 10 días, después del evento quirúrgico.

El manejo posoperatorio fue en habitación normal, se utilizó carbamazepina a dosis de 300 mg/día y de imipramina 12.5 mg/día, con un analgésico no esteroideo. Se mantuvo cobertura antimicrobiana, con una cefalosporina de segunda o tercera generación por 10 días y laxantes.

Los pacientes se movilizaron a silla y ambulación asistida, al siguiente día de la cirugía. Se evaluó el retiro de la sonda uretral al segundo día, los tres pacientes requirieron la permanencia de la sonda. Se enviaron a rehabilitación física al término de la tercera semana, para ejercicios de fortalecimiento muscular.

▷ RESULTADOS

Todos los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria posterior al evento quirúrgico, ninguno requirió terapia intensiva. Se utilizaron hemoderivados sólo en uno de los pacientes, por hemorragia mayor de 1500 cc. El sangrado transoperatorio promedio fue de 900 cc, sin implicaciones hemodinámicas y no hubo mortalidad.

La estancia hospitalaria desde su ingreso, fue en promedio de cuatro días, incluyendo el día previo a la cirugía. Todos los pacientes se movilizaron de cama a silla y ambulación, en el siguiente día de posoperados. Se iniciaron ejercicios con pinzamiento de sonda transuretral, para determinar percepción de plenitud y micción, en los pacientes que fueron capaces de percibir esto, se retiró la sonda al segundo día (**Caso 3**) y los otros, continuaron con la misma. La principal complicación de permanecer con la sonda transuretral, fue la infección de vías urinarias (**Caso 1** y **Caso 2**), lo que imposibilitó la realización de ejercicios vesicales para el retiro de la misma. Una vez resuelto en el **Caso 2**, se retiró sin dificultad, con adecuado control de esfínter urinario. El control de esfínter anal fue patente en el **Caso 2** y **Caso 3**. En el **Caso 1** se le realizó colostomía de protección, por lo cual no pudo ser evaluado. Ningún paciente presentó complicación de herida quirúrgica.

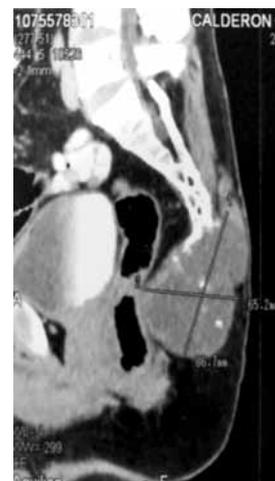
El periodo de seguimiento en promedio fue de 5.6 meses, el mayor de 12 meses y el menor de dos meses.



Caso 1. Lesión dependiente de S3.



Caso 2. Lesión que infiltra el conducto raquídeo en la unión de S2 y S3.



Caso 3. Lesión que afecta S4 con infiltración a tejidos blandos.

Los pacientes del **Caso 2** y **Caso 3**, presentaron episodios de estreñimiento, con sensación de pujo, tenesmo y dificultad para la defecación, por hipertonía del esfínter anal, que al utilizar ablandadores del bolo fecal se resolvió.

Todos los pacientes conservaron movilidad y sensibilidad completa de las extremidades inferiores, lo que les permite ambular sin requerir de ningún tipo de ortesis. Sin embargo, se observó pérdida de masa y tono

muscular en extremidades inferiores, que recuperaron tras la terapia física y de rehabilitación (**Tabla 2**).

Se realizó radiografía y TAC de control, para verificar la ausencia de lesión residual en los tres casos.

▷ CONCLUSIÓN

El presente artículo presenta la resección en bloque de lesiones en el sacro de gran tamaño, sin la necesidad



Caso 1. Control Postquirúrgico muestra el área la sacrectomía media y ausencia de tumor.



Caso 2. Control Postquirúrgico muestra la apertura del conducto raquídeo y sin datos de actividad tumoral.



Caso 3. Control Postquirúrgico muestra que no hay datos de actividad tumoral.

Tabla 2.

Resultado clínico.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|------------------------------|--------------|-----------|---------|
| Dolor | No | No | No |
| Déficit Motor | No | No | No |
| Déficit Sensitivo | No | No | No |
| Control de esfínter urinario | No valorable | Si | Si |
| Control de esfínter anal | No valorable | Si | Si |
| Erección del pene | Si | No aplica | Si |
| Seguimiento | 12 meses | 3 meses | 2 meses |

de realizar un colgajo muscular. Esto ofrece la ventaja de obtener un margen libre de tumor, desde el punto de vista oncológico, así como la preservación de función neurológica. Se evita la manipulación de órganos y estructuras vasculares del hueco pélvico, que incluye la probabilidad de lesión de los mismos. Este procedimiento implica una alta demanda técnica, que requiere de un equipo multidisciplinario familiarizado con el acceso quirúrgico y conocimiento anatómico de las estructuras involucradas. Creemos que esta técnica puede aplicarse a otros tumores del hueso dependientes del sacro, que requieran una resección en bloque para un control local de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Yamaguchi T, Yamato M, Saotome K. First histologically confirmed case of classic chordoma arising in precursor benign notochordal lesion: Diferencial diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. *Skeletal Radiol* 2002;31:413-418.
2. Weinstein JN, McLain RF. Primary tumors of the spine. *Spine* 1987;12:843-851.
3. O'Neill P, Bell B A, Miller J D, et al. Fifty years of Experience with Chordomas in Southeast Scotland. *Neurosurgery* 1985;16:166-170.
4. Boriani S, Chevalley F, Weinstein J N, et al: Chordoma of the Spine above Sacrum. Treatment and Outcome in 21 cases. *Spine* 1996;21:1569-1577.
5. Heffelfinger MJ, Dahlin DC, McCarty CS, et al. Chordomas and Cartilaginous Tumors at Skull Base. *Cancer* 1973;32:410-420.
6. Hug EB, Loreto LN, Salter JD, et al. Proton Radiation therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of Skull Base. *J Neurosurg* 1999;91:432-439.
7. Evans R.G. Nesbit ME, Gehan EA, et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from second intergroup study. *J Clin Oncol* 1991;19(7):1173-1180.
8. Fournay DR, Rhines LD, Henisheh SJ, et al. En Bloc resection of primary sacral tumors: classification of surgical approaches and outcome. *J Neurosurg Spine* 2005;3(2):111-122.
9. Cheng EY, Ozerdemoglu RA, Transfeldt EE, et al. Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment. *Spine* 1999;24(16):1639-1645.
10. Yang RS, Eckardt JJ, Eiber FR, et al. Surgical indications for Ewing's sarcoma of pelvis. *Cancer* 1995;76(8):1388-1397.
11. Samson IR, Springfield DS, Suit HD, et al. Operative treatment of sacrococcygeal chordoma. A Review of twenty-one cases. *J Bone Surg Am* 1993;75(10):1476-1884.
12. Hart RA, Boriani S, Biagini R, et al. A system for surgical staging and management of spine tumors: A clinical outcome study of giant tumors of the spine. *Spine* 1997;22:1773-1973.
13. Yanemoto T, Tarekazi S, Takenouchi T, et al. Surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer* 1999;85(4):878-883.
14. Grub MR, Currier BI, Pritchard DJ, et al. Primary Ewing sarcoma of the spine. *Spine* 1994;19(3):309-313.
15. Weinstein JN. Surgical approach to spine tumors. *Orthopedics* 1989;12:897-905.
16. Onaitis M, Ludwing K, Pérez-Tamayo A, et al. The Kraske procedure: a critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol* 2006;94(3):194-202.

Metástasis a piel secundaria a Cáncer Cervicouterino Epidermoide. Dos años después de tratamiento radical

Skin Metastasis of a squamous cell cervical carcinoma. Two years after radical treatment

Sergio Vásquez-Ciriaco,¹ Carlos Hernández-Hernández,² Karina Del Villar-García,³ Rolando García-Matus,¹ Antonio Palomeque-López,¹ Omar Leyva-García,¹ Quetzalli Navarro-Hernández,³ Victoria Morales-Chairez,⁴ Fabián Tafoya-Ramírez,⁴ Norma Valencia-Mijares.²

▷ RESUMEN

Introducción: El carcinoma metastásico a pared abdominal, piel, piel de cicatriz quirúrgica es evento poco común y de mal pronóstico. Los tumores más frecuentes en desarrollar este tipo de metástasis son el cáncer de colon, riñón y vejiga.

Caso clínico: Femenina de 50 años, con diagnóstico de cáncer epidermoide del cérvix, tratada con cirugía y radioterapia. A dos años de seguimiento, debutó con un tumor abscedado que involucra piel, tejido celular subcutáneo, el cual es drenado y biopsiado, con reporte de carcinoma epidermoide y finalmente, tratado con cirugía y quimioterapia paliativa, actualmente a tres meses de supervivencia.

▷ ABSTRACT

Introduction: Metastatic carcinoma in abdominal wall, incisional skin, skin from internal malignant neoplasm is uncommon and often preterminal event. Most commonly metastatic skin incisional cancers have been reported with cancer of colon, kidney, and bladder.

Clinical case: A fifty-year-old female with squamous cell carcinoma cervix treated with surgery, radiotherapy and after two years of completion radical treatment developed infected tumor that involved skin and subcutaneous tissue treated with surgery and palliative chemotherapy.

Discussion: The outcome of patients with this type of metastasis is usually poor as they are often associated with locoregional recurrence. The intent of treatment remains palliation either by

1 Departamento de Cirugía Oncológica. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)

2 Departamento de Oncología Médica-Radioterapia. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)

3 Departamento de Protocolos de Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)

4 Departamento de Patología. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)

Correspondencia: Dr. Sergio Vásquez Ciriaco. Calle Boulevard José Vasconcelos 208 b, Col. América Sur. C.P. 68050. Oaxaca, Oaxaca. Teléfono: 951 226 1993. Correo electrónico: sergiovc10@hotmail.com

Discusión: El pronóstico de este tipo de metástasis es muy malo a corto plazo, relacionado con enfermedad regional y/o a distancia. El tratamiento es paliativo con cirugía, quimioterapia y /o radioterapia o combinación de todos. Según nuestra revisión es el primer caso reportado en México.

Palabras clave: Cáncer cervico-uterino epidermoide, metástasis a piel, metástasis a cicatriz quirúrgica, México.

radiation/chemotherapy/surgery alone or in combinations. As far as we know this is the first case reported in Mexico.

Keywords: Squamous cell carcinoma cervix, skin metastasis, incisional scar metastasis, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino recurre más frecuentemente a nivel loco regional, después de tratamiento radical (cirugía, quimioterapia y radioterapia). La pelvis (parametrio, ganglios linfáticos) y vagina, son los sitios más frecuentes de recaída. Las metástasis a distancia son raras y usualmente se presentan en pulmón, hueso e hígado.¹ Sin embargo, la incidencia de metástasis a piel y/o piel de la herida quirúrgica, son extremadamente raras y su incidencia varía de 0.1% a 2%.^{2,3}

Nosotros reportamos un caso de una paciente, con diagnóstico de cáncer epidermoide del cérvix estadio IB1, tratado con cirugía y radioterapia adyuvante.

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenina de 50 años de edad, con historia de sangrado transvaginal, leucorrea y pérdida de peso no cuantificada de cuatro meses de evolución. Se realiza revisión ginecológica, con presencia de tumoración exofítica de 4 cm de diámetro que sustituye al cérvix, parametrios y tabiques rectovaginal, vesicovaginal libres, con biopsia de cérvix que evidenciaba cáncer epidermoide invasor de células grandes. Estudios preoperatorios con anemia normocítica hipocrómica, función renal, hepática y tiempos de coagulación en parámetros de normalidad, tele de tórax sin alteraciones. Se realiza histerectomía abdominal radical tipo III, con linfadenectomía pélvica bilateral, que presenta reporte de patología con diagnóstico de cáncer epidermoide invasor de 4 cm, con involucro de la pared cervical mayor al 70%. Los parametrios, vagina y ganglios pélvicos, sin evidencia de actividad tumoral. Recibe tratamiento adyuvante, con radioterapia a pelvis 50Gy en 25 sesiones y braquiterapia, una sesión con cesio. Durante el seguimiento, la paciente a dos años y un mes presenta

cuadro de dolor abdominal, motivo por el cual ingresa al Servicio de Urgencias. A la exploración física, el abdomen presenta masa de 6 x 4 cm en región de flanco derecho, dolorosa, con partes sólida y fluctuante. Se realiza ultrasonido con reporte de masa tumoral abscedada de pared abdominal. Ésta es drenada en urgencias, con salida de material fétido. Se procede a tomar biopsia en huso de piel y tejido tumoral subyacente, el cual es enviado a patología con reporte de metástasis a piel, de carcinoma epidermoide poco moderadamente diferenciado. Se realizan estudios de extensión, tales como tomografía de tórax, abdomen y pelvis, y se reporta una lesión de 6 cm, que involucra la piel y la pared del abdomen, sin enfermedad metastásica en otro sitio. Exploración ginecológica y papanicolau de cúpula, sin evidencia de actividad tumoral. Debido a kamosfky de 90% en sitio único de actividad tumoral, es llevada a resección en bloque de pared abdominal paliativa, debido a presentar actividad tumoral en todo el espesor de la pared abdominal. Actualmente, a tres meses del posoperatorio, en tratamiento con quimioterapia paliativa (**Figuras 1 a 3**).

▷ DISCUSIÓN

La metástasis de un cáncer a piel es rara, se presenta con una incidencia menor a 5% o hasta menos.¹ Las metástasis de carcinoma a piel y/o piel de heridas quirúrgicas, son frecuentes en tumores del colon, riñón y vejiga.² La incidencia de metástasis a piel, por un cáncer cervical son menores de 1% (0.8%).⁴

La presentación de una metástasis solitaria, nos hace preguntar la ruta de la diseminación, si fue un implante al momento de la cirugía como sucede en las metástasis a piel de la cicatriz quirúrgica,⁵ o si la diseminación es producto de una diseminación retrógrada, secundaria a la obstrucción del flujo linfático.^{3,6-10}

Figura 1.

Cicatriz quirúrgica con actividad tumoral.



Figura 2.

Se observan células neoplásicas, rompiendo y ulcerando fragmento de epitelio plano estratificado A). Acercamiento B).

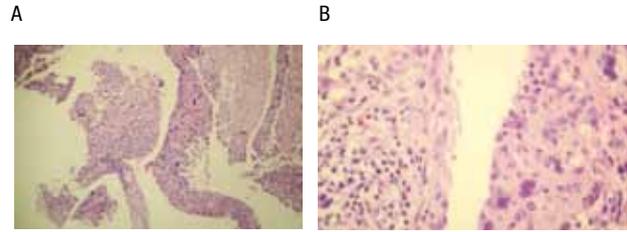


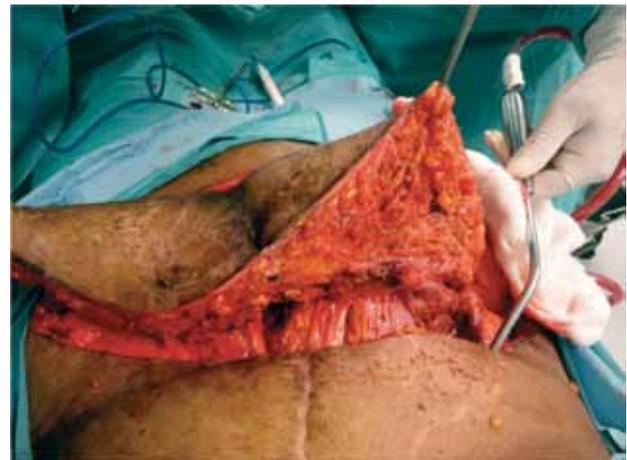
Figura 3.

Resección en bloque de pared abdominal.



Figura 4.

Resección en bloque de pared abdominal.



Por otro lado, el tipo histológico que se ha reportado como metastásico a piel es el adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado del cérvix y muy raramente el carcinoma epidermoide.⁷ No parece existir evidencia de diferencias entre las distintas etapas clínicas.⁸ La forma clínica más frecuente de presentación es como nódulos, placas o telangiectasias inflamatorias, a diferencia de nuestro caso como un tumor (nódulo) abscedado.⁷ El sitio de piel más afectado es el abdomen^{8,11,12} y de éste, en dos lugares, en la incisión quirúrgicamente propiamente dicha y en el sitio de salida del drenaje. Sin embargo, en nuestra paciente no se dejó drenaje y el implante se localizaba a 5 cm de la herida quirúrgica. No obstante, el periodo libre de enfermedad, la etapa clínica y el status performance de la paciente, sugieren que se trate más de un implante durante la cirugía, que una recurrencia propiamente dicha.⁵ Los otros dos sitios frecuentemente afectados son, pared de tórax,⁸ cuero cabelludo¹¹ la vulva,¹³ y dorso de la nariz.¹⁴ En general, las teorías sobre la biología de la metástasis a piel y/o pared abdominal, también están influidas sobre el estado inmunológico del paciente, la dosis

Figura 5.

Defecto quirúrgico posterior a la resección en bloque.

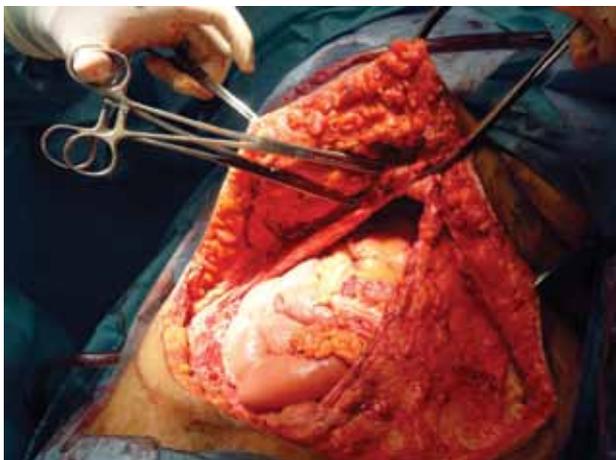


Figura 6.

Paciente a un mes posterior a la resección en bloque.



de radioterapia recibida a piel es menos de un cuarto del total que recibe la pelvis.⁹

En la revisión de la literatura médica, Srivastava en el 2005,¹⁵ presenta una lista de 14 pacientes con recurrencia a nivel de piel y la mayor parte de las éstas, ocurren dentro de los primeros 21 meses posteriores al tratamiento inicial, excepto por dos casos de cinco y cuatro años.³ En todos los casos, el pronóstico de supervivencia es de tres a 12 meses,^{11,12} debido a que la recurrencia local, regional o a distancia se presenta en breve tiempo.^{12,13} El tratamiento para estos casos es paliativo con un mal pronóstico mediante cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de todos, el tratamiento con quimioterapia se basa en cisplatino.¹⁶

El caso reportado es inusual, debido a varias razones: la forma del diagnóstico inicial como un tumor (nódulo) abscedado (**Figura 4**), la metástasis a piel no es sobre el sitio de drenaje, ni propiamente sobre la herida quirúrgica, la histología del primario fue epidermoide (**Figura 5**).

Dos años de control del primario, sin enfermedad a distancia, su tratamiento fue con cirugía resectiva paliativa (**Figuras 1 a 3**) y quimioterapia paliativa. Actualmente, a tres meses de supervivencia (**Figura 6**).

REFERENCIAS

1. Brady LW, O Neil EA, Farber SH. Inusual sites of metastasis. *Semin Oncol* 1977;4:59-464.
2. Greenle RM, Chervenak FA, Tovell MMH. Incisional recurrence of a cervical carcinoma report of a case. *JAMA* 1981;246:69-70.
3. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419-30.
4. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:169-173.
5. Kotwall CA, Kirkbride P, Zerata AE, et al. Endometrial cancer and abdominal wound recurrence. *Gynecol Oncol* 1994;53:357-360.
6. Malfenato JH. Skin metastasis from cervical cancer: a fatal event. *Gynecol Oncol* 1986;24:177-182.
7. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol* 1972;105:862-868.
8. Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, et al. Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993;48:349-354.
9. Khail AM, Chammás MF, Kaspar HJ, et al. Case report: endometrial cancer implanting in the laparotomy scar. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19:408-409.
10. Requena L, Aguilar A, Lopez B, et al. Metastasis Cutaneas. Estudio epidemiológico, clínico e histológico. *Piel* 1988; 3: 211-6
11. Takagi H, Miura S, Matsunami K, et al. Cervical cancer metastasis to the scalp: case report and review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2010;31(2):217-218.
12. Agrawal A, Yau A, Magliocco A, et al. Cutaneous metastasis disease in cervical cancer. A case report. *J Obstet Gynecol Can* 2010;32(5):467.
13. Grabiec M, Walentowicz M, Marszalek A. Multiple skin metastases to vulva from carcinoma of the cervical stump. *Ginekol Pol* 2010;81(2):140-143.
14. Ozdemir H, Tuncbilek G. Metastasis of carcinoma of the uterine cervix to the nasal dorsum. *J Craniofac Surg* 2009;20(3):971-973.
15. Srivastava K, Singh M. Incisional skin metastasis of squamous cell cervical carcinoma 3.5 years after radical treatment – a case report. *Int J Gynecol cancer* 2005;15:1183-1186.
16. Mehrotra S, Sing U, Gupta HP, et al. Cutaneous metastasis from cervical carcinoma: an ominous prognostic sign. *J Obstet Gynecol* 2010;30(1):78-79.

Coriocarcinoma gestacional. Caso clínico de medicina crítica en ginecología y obstetricia

Gestational Choriocarcinoma. Case Report Critical of Medicine in Gynecology and Obstetrics

Antonio Guerrero-Hernández,¹ Yanet Jennings-Aguilar,² Daniel Fernando López-Zúñiga,³ Francisco Javier Ochoa-Carrillo,⁴ Jesús Carlos Briones-Garduño.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: El coriocarcinoma es un tumor maligno metastásico. La patogenia está relacionada con la invasión de células del trofoblasto a la decidua, la fracción beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (HGC) es un marcador bioquímico sensible. El objetivo es exponer un caso mortal de coriocarcinoma presentado en el Hospital General de México OD.

Caso clínico: Femenina de 22 años de edad, primigesta. Con cuadro clínico caracterizado por amenorrea de siete semanas, náusea, vómito, hemorragia transvaginal, disnea, embarazo molar y legrado uterino. Valorada en urgencias, con integridad neurológica, hipotensión, taquipnea, taquicardia, y desaturación, cérvix formado, acidosis, hipoxemia, azoemia, hiperuricemia, anemia, plaquetopenia y elevación de fracción beta de HGC,

▷ ABSTRACT

Introduction: Choriocarcinoma is a malignant tumor metastatic, the pathogenesis is related to the invasion of the trophoblast cells to the decidua, the beta of the human chorionic gonadotrophin (HGC) fraction is a biochemical marker sensitive. The objective is to present a mortal case of choriocarcinoma of Hospital General de México OD.

Clinical Case: A twenty-two-year-old female, first pregnancy, seven weeks of amenorrhea, nausea, vomit, transvaginal bleeding, disnea, molar pregnancy and uterine curettage. Examined in the emergency room, with neurological integrity, hypotension, tachypnea, tachycardia, and desaturation, cervix without changes, acidosis, azoemia, hiperuricemia, anemia, low platelets, and elevated HGC, pulmonary infiltration in four quadrants, tracheotomy, mechanic respiratory support, hemodynamic

1 Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General de México OD. México D.F., México.

2 Médico residente de ginecología y obstetricia. Hospital General de México OD. México D.F., México.

3 Médico residente de anatomía patológica. Hospital General de México OD. México D.F., México.

4 Cirujano Oncólogo, Academia Mexicana de Cirugía. Hospital General de México OD. México D.F., México.

5 Unidad de Cuidados Intensivos Ginecología y Obstetricia. Hospital General de México OD. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Jesús Carlos Briones Garduño. Dr. Balmis N° 148. Col. Doctores. C.P. 06726. México D.F., México. Teléfono: 55 2789 2000, Ext: 1663/1612. Correo electrónico: drcarlosbriones@hotmail.com

infiltrados pulmonares en cuatro cuadrantes, traqueotomía, apoyo ventilatorio mecánico, inestabilidad hemodinámica, apoyo con aminos, cristaloides, coloides, hemoderivados, paro cardiorrespiratorio irreversible. Estudio anatomopatológico, coriocarcinoma con metástasis a pulmón y ovario derecho.

Discusión: El coriocarcinoma por su angioinvasión, propicia metástasis pulmonares y a otros órganos, la mortalidad se incrementa con diagnóstico y tratamiento tardío o incompleto, con una sobrevida corta. Las mujeres deben tener presente, que el embarazo conlleva un riesgo de abortar, tener un trastorno en la inserción placentaria, desarrollar preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino, o un neoplasia maligna con alto riesgo de muerte.

Palabras clave: Coriocarcinoma, embarazo, insuficiencia respiratoria, México.

inestability, support with amines, crystalloids, colloids, blood derivatives, irreversible heart arrest. The pathology result was choriocarcinoma with metastasis in lungs and right ovary.

Discussion: *Because of its angioinvasion, choriocarcinoma, predisposes pulmonary metastasis and to other organs, mortality increases with a late or incomplete diagnosis, with a short survival. Women must have in mind that when pregnant, they are at risk of abortion, abnormalities of placental insertion, the development of preeclampsia or small for gestational age fetus, or even a malign neoplasia with a high risk of death.*

Keywords: *Choriocarcinoma, pregnancy, respiratory difficulty, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El coriocarcinoma es un tumor maligno que se caracteriza por hiperplasia trofoblástica con anaplasia, ausencia de vellosidades, hemorragia y necrosis. Se considera como una neoplasia curable, pero si no recibe tratamiento oportuno es mortal. Gracias a la quimioterapia y con base en un diagnóstico temprano, puede abatirse la mortalidad que en México se calcula con una incidencia de 0.133 por 100 000 mujeres. Esta neoplasia forma parte del espectro de la enfermedad trofoblástica gestacional, que comparte con la mola hidatiforme, la mola invasora y el tumor trofoblástico del sitio placentario. Sin lugar a dudas, la neoplasia trofoblástica gestacional se considera como el tumor ginecológico más curable debido a dos características fundamentales: es altamente sensible a la quimioterapia y ser productor de la fracción beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (beta-HCG), que es un marcador tumoral, base del diagnóstico. La patogenia del coriocarcinoma está relacionada a alteraciones en el mecanismo, que regula la invasión de células del trofoblasto a la decidua. Siempre está precedida de un embarazo, de término, ectópico, aborto o molar. Entre los factores de riesgo están los antecedentes de abortos, embarazo múltiple, nuliparidad, o edad mayor de 35 años. Clínicamente, las manifestaciones más importantes son el sangrado transvaginal asociado a un crecimiento

uterino mayor a la amenorrea, y la aparición de manifestaciones de insuficiencia respiratoria, ya que en la historia natural del coriocarcinoma la aparición temprana de metástasis son a pulmón, vagina, vulva, hígado, cerebro y riñón. La alta producción de gonadotropina coriónica puede ser la causa de manifestaciones en otros órganos, como quistes tecaluteínicos en ovarios, hiperplasia endometrial y fenómeno de Arias Stella, en el endometrio e hiperplasia de lobulillos mamarios. Para la clasificación y estadificación existen varios sistemas, el recomendado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGURAO) y el Comité de Cáncer modificado en 1992, es el que está basado en criterios anatómicos de extensión. Sin embargo, resulta poco práctico, por lo cual está en desuso. Realmente el que se utiliza es la clasificación clínica por grupos pronósticos, el cual comprende dos grupos: 1) Tumor trofoblástico gestacional no metastásico y 2) Tumor trofoblástico gestacional metastásico, que incluye a su vez dos subtipos: el de bajo riesgo, que se caracteriza por una concentración de beta-HCG menor a 100 000 U en orina y menor a 40 000 U en suero, así como la ausencia de metástasis, y la de alto riesgo, con una concentración hormonal mayor a la antes mencionada y con presencia de metástasis. Teniendo como base del tratamiento médico, el metotrexato más ácido fólico y la actinomicina D, etopósido o vincristina. Desde

Tabla 1.

Resultados de exámenes de laboratorio y gabinete a su ingreso hospitalario.

| Biometría hemática | Gasometría arterial | Radiografía de tórax | Ultrasonografía |
|--|------------------------------------|---|---|
| 09-09-10 Leucocitos: 6.90x10e3/uL, Hemoglobina: 7.9 g/dL, Hematocrito: 23.40%, Plaquetas: 195 x10e3/uL | pH 7.48, pCO2 24.20 mmHg, | Se muestra tele de tórax con infiltración micro nodular diseminada en los cuatro cuadrantes | Imagen en copos de nieve sin ecos embrionarios. |
| 10-09-10 Leucocitos: 7.60x10e3/uL, Hemoglobina: 3.9 g/dL, Hematocrito: 11%, Plaquetas: 126 x10e3/uL | PO2 56.20 mmHg, HCO3. 18.6 mmol/L. | | |

el punto de vista quirúrgico, la histerectomía se realiza cuando hay resistencia a la quimioterapia y alguna cirugía complementaria, como la resección intestinal en caso de metástasis a éste nivel.¹⁻⁴

El objetivo de la presente comunicación es presentar un caso mortal de coriocarcinoma, en una mujer joven primigesta, con una historia de evolución muy rápida y con gran repercusión a pulmón, manifestado clínicamente con insuficiencia respiratoria, lo que condicionó su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecología y Obstetricia.

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 22 años de edad, primigesta, con antecedente de amenorrea de siete semanas, náusea, vómito, hemorragia transvaginal durante cinco días y dificultad respiratoria (disnea). Por lo que acudió a clínica privada, donde se realizó ultrasonido obstétrico el cual mostró embarazo molar sin evidencia de saco vitelino, ni estructuras embrionarias. Se realizó legrado uterino instrumentado sin complicaciones aparentes. Una semana después persistió con disnea, se agregó tos productiva con esputo hemoptoico, por lo que se solicitó radiografía de tórax, que mostró infiltrado bilateral y radio opacidad parahiliar derecha, por lo cual se decidió trasladar al Servicio de Urgencias del Hospital General de México. Se recibe en el Servicio de Ginecología, el día 10 de octubre de 2011, con integridad neurológica, palidez de tegumentos y aumento del trabajo respiratorio evidente por taquipnea, aleteo nasal y uso de músculos accesorios de la respiración, sin estertores. Tacto vaginal con orificio cervical cerrado formado, doloroso a la movilización y palpación de fondos de saco, con moderados loquios serohemáticos no fétidos, no se delimita fondo uterino. Laboratorio: gasometría arterial con hipoxemia, elevación de azoados, hiperuricemia y anemia con hemoglobina de 7.9 a 3.9 g y plaquetopenia de 195 000 a 126 000/mm³, beta-HCG en suero de 73 676 mUI/mL (**Tabla 1**). La teleradiografía de tórax mostró imágenes

sugerentes de metástasis pulmonares (**Figura 1**). Durante su estancia en el servicio de urgencias, cursó con datos de insuficiencia respiratoria y sangrado de vías respiratorias, dificultando la intubación orotraqueal, por lo cual se realizó traqueotomía. Requirió apoyo ventilatorio mecánico, cursó además con inestabilidad hemodinámica, requirió el manejo con aminas vasopresores complementarias, cristaloides y coloides, continuó con sangrado por orificio de traqueotomía, agregándose epistaxis y hemoptisis, requirió cauterización de plexo nasal anterior, así como hemotransfusión de paquetes globulares y plasma fresco congelado. La paciente continuó con sangrado por vía aérea e hipoxemia, uso de ventilación mecánica, por lo cual fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecología y Obstetricia, donde permaneció 19 horas con requerimientos crecientes en la fracción Inspirada de Oxígeno y continuó con sangrado de vía aérea, se solicitó el manejo con quimioterapia de rescate, el cual dadas las condiciones de gravedad no se administró, presentando paro cardiorrespiratorio que no revirtió con maniobras habituales de reanimación y falleció 22 horas después de su ingreso en Urgencias. Se realizó estudio anatomopatológico:

- Primer diagnóstico anatomopatológico: Coriocarcinoma gestacional con metástasis en ovario derecho (**Figura 2**) y pulmones.
- Segundo diagnóstico anatomopatológico: Hemorragias pulmonares bilaterales (**Figura 3**).
- Tercer diagnóstico anatomopatológico: Trombosis en vasos miometriales (**Figura 4**).

▷ DISCUSIÓN

El coriocarcinoma es la patología del trofoblasto altamente agresiva, por su gran capacidad de angioinvasión, lo que facilita su diseminación y propicia el desarrollo de metástasis pulmonares, cerebrales, hepáticas y a otros órganos. Generalmente es fatal, pues aunque se diagnostique oportunamente y reciba tratamiento con quimioterapia en forma adecuada, tiene una mortalidad de 10% a

Figura 1.

Radiografía de tórax muestra infiltrados micronodulares, en ambos campos pulmonares.



Figura 3.

Pieza anatómica de tráquea y pulmones (infiltrados hemorrágicos).

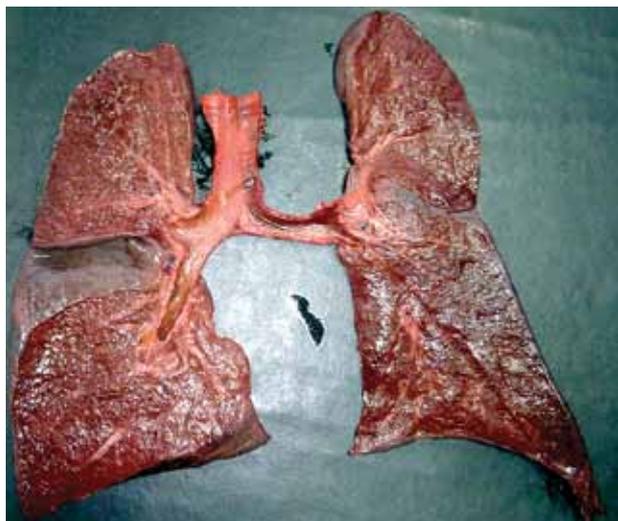


Figura 2.

Pieza anatómica de útero y ovario derecho.

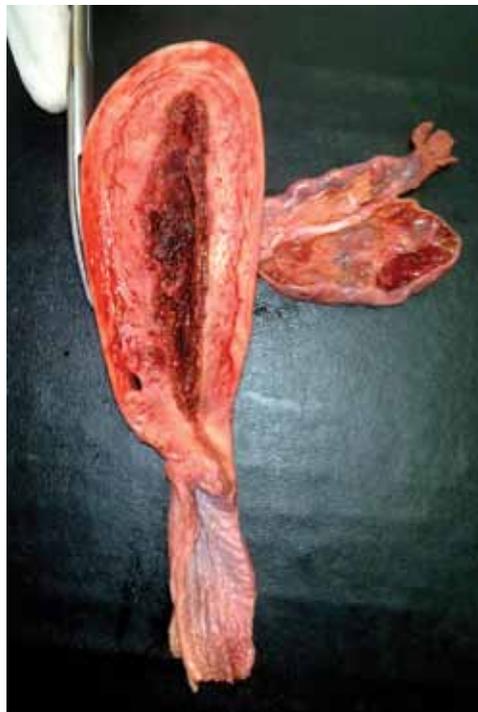


Figura 4.

Corte sagital de útero que demuestra trombosis intramural.



15%. En nuestro medio, la mortalidad es mayor en base a que el diagnóstico y su tratamiento, habitualmente no se realiza en forma temprana, o bien es incompleto. La sintomatología aparece tardíamente derivada de metástasis a diferentes órganos, por lo que el tratamiento extemporáneo confiere una sobrevida no mayor a cinco semanas.⁵

Es importante recalcar la significación que tiene la cuantificación sérica de la fracción beta-HCG (glicoproteína compuesta de dos fracción alfa y beta), ya que no sólo es la base del diagnóstico sino además, establece el pronóstico. Desde el punto de vista etiológico, encontramos en la literatura médica mundial la asociación con variable clínicas como la edad, el grupo sanguíneo del sistema ABO, historia de pérdidas gestacionales, el uso de anticonceptivos orales y factores ambientales o socioeconómicos, no bien establecidos.⁶⁻⁹

► CONCLUSIONES

El caso presentado es claro ejemplo, de que las mujeres en edad fértil, deben tener presente que el embarazo conlleva un riesgo de abortar, tener un trastorno en la inserción placentaria, desarrollar preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino. O bien, como esta desafortunada mujer, que evolucionó a una neoplasia maligna, la cual desarrolla metástasis tempranas, lo que la conduce rápidamente a la muerte.

REFERENCIAS

1. Alomar A, Moreno R, Usandizaga M. Coriocarcinoma: un reto para el clínico y el patólogo. *Prog Obstet Ginecol* 2005;48:91-96.
2. Soria CD, Lazos OM, Ventura MB. Coriocarcinoma gestacional: Estudio clínico patológico de 22 casos registrados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006;69(3):138-143.
3. Suárez RAE, Santana TRM, Pantoja TCO, et al. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(2):81-87.
4. Hijonosa GLM, Rubí SL. Enfermedad Trofoblástica Gestacional en: *Manual de Oncología*, Instituto Nacional de Cancerología. México. Editorial Ed. MacGrawHill. Interamericana. 2000;403-409
5. Cruz OH, Rodríguez MHA, Román BE, et al. Coriocarcinoma gestacional con metástasis múltiples. Caso clinicopatológico. *Rev Fac UNAM* 2000;43(4):153-156.
6. O'Reilly SM, Rustin GJS. Mismanagement of choriocarcinoma due to a false low HCG measurement. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:186-188.
7. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncology* 2003;4:670-678.
8. Shapter AP, McLellan R. Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:805-817.
9. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, et al. Trends in Gestational Choriocarcinoma: A 27-Year Perspective. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2003;102(5):978-986.

Discurso del Dr. Jorge Martínez Cedillo en la Toma Protesta como Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO) 2012-2013

Speech by Dr. Jorge Martínez Cedillo, Swearing in as President of the Mexican Society of Oncology, A.C. (SMeO) 2012-2013

El jueves 26 de enero del 2012, a las 20:30 horas en el espléndido Museo Interactivo de Economía, ubicado en Tacuba y Bolívar del Centro Histórico en la Ciudad de México, se congregó la comunidad oncológica mexicana, que integra la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), así como representantes de la Industria farmacéutica, familiares y amigos, para ser testigos de la Ceremonia de Cambio de Mesa Directiva, en donde el Presidente entrante expresó:

Sr. Doctor Alejandro Mohar Betancourt, Director General del Instituto Nacional de Cancerología; en representación del Sr. Secretario de Salud Federal, Maestro Salomón Chertorivsky Woldenberg; Dr. Rogelio Martínez Macías, Presidente saliente de la SMeO; Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía; Dr. Arturo Beltrán Ortega, Coordinador de los Centros Estatales de Cancerología y Fundador de la SMeO; Representante del Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México; Dr. Ramiro Jesús Sandoval, Director General de Incorporación y Revalidación de Estudios de la Universidad Nacional Autónoma de México en representación del Dr. José Narro Robles, Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México; estimados colegas, damas y caballeros. Sean todos ustedes bienvenidos.

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) es una sociedad que goza de un gran prestigio gracias al

trabajo, el esfuerzo y la dedicación de todos aquellos expresidentes y miembros de mesas directivas, que han tenido en sus manos la dirección de la misma. Pertenecer a ella es un honor y un privilegio. Ofrece grandes retos que se deben alcanzar. Los que hoy tomamos posesión para el bienio 2012-2013, así lo entendemos y lo hacemos, con las obligaciones y la responsabilidad que ello confiere. Obligados estamos a seguir por el mismo camino. Siempre con la convicción de servicio que también conlleva.

La SMeO trabaja sin distinción con y para todas las instituciones y médicos agremiados a la misma, con los principales objetivos de fomentar y promover en nuestro país el estudio, la divulgación, la enseñanza de los avances en la oncología y la investigación científica. Siempre buscaremos estrechar la colaboración y comunicación entre ellas, promoviendo el intercambio de conocimientos médicos entre instituciones para un mejor quehacer oncológico como país.

Para cumplir con ello es compromiso de la Sociedad, conducir actividades académicas y de educación médica continua. No únicamente en el Distrito Federal, sino en diversas ciudades de la República en colaboración con los diferentes capítulos que la representan. Se cuenta en la actualidad, con 27 capítulos en diferentes ciudades de nuestro país. Hoy nos acompañan en este recinto algunos de los gobernadores de los capítulos. Así, enfatizamos el deseo de cooperación y apoyo con y para con ellos.

Para la SMEO son de especial interés aquellos médicos jóvenes, que se encuentran en formación en alguna de las áreas de la oncología. Reconoce que ellos son el futuro de la oncología en nuestro país. Por eso debemos de cuidar y fomentar en ellos el estudio, brindándoles un espacio, incorporándolos en todo tipo de actividades académicas, contribuyendo así con su desarrollo profesional. La excelencia debe ser premiada. Por eso, también es compromiso con ellos establecer programas de estímulos académicos, que recompensen su esfuerzo y dedicación motivándolos a ser cada vez mejores profesionales de la oncología, lo que igualmente ayudará en su formación.

No solamente promoveremos la comunicación y el intercambio de ideas y conocimientos entre instituciones de nuestro país, sino entre la comunidad oncológica de América Latina. Buscaremos estrechar relaciones académicas y trabajar en diferentes proyectos con las sociedades médicas oncológicas, que reflejen el quehacer oncológico de América Latina. Es necesario que nos unamos y participemos del conocimiento oncológico en toda Latinoamérica.

Sabemos que el cáncer constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Así lo debemos enfrentar, y México debe de estar preparado para esto. Uno de los problemas que enfrentamos, radica en el número limitado de especialistas en las diferentes áreas de la oncología. El número de médicos oncólogos certificados por el Consejo Mexicano de Oncología asciende a 1 155 entre cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, ginecólogos oncólogos y oncólogos pediatras. El Consejo Mexicano de Radioterapia tiene registrados 201 radiooncólogos certificados. Número insuficiente para cubrir las necesidades del país.

Por otro lado, de las 67 Escuelas o Facultades de Medicina distribuidas en la República, sólo 26 de ellas (38%) incluyen la materia de oncología o alguna materia relacionada en su programa de estudios de nivel licenciatura.

Panorama éste que preocupa y ocupa a la SMEO, y aunque no está en su facultad establecer programas universitarios, entiende la necesidad de buscar formas, y así se hará, para difundir desde las aulas el conocimiento básico oncológico que despierte entre los jóvenes universitarios el interés por la oncología, con el objetivo no solo de formar médicos especialistas sino en su caso, médicos generales con las bases necesarias para promocionar la prevención y la detección temprana, desde el primer nivel de atención de la salud. Puntos fundamentales para enfrentar el gran reto, que significa el problema del cáncer en nuestro país.

Debemos entender que la verdadera lucha contra el cáncer, se podrá ganar no sólo con la implementación de medidas terapéuticas cada vez más novedosas y más efectivas, sino en la medida en que podamos establecer y conducir programas de prevención y detección oportuna, de aquellas neoplasias susceptibles de serlo. Solo así podremos disminuir la morbilidad y mortalidad por cáncer en México.

Para llegar a donde queremos, es necesario saber dónde estamos. Durante la administración saliente presidida por el Dr. Rogelio Martínez Macías, se propuso el proyecto de realizar el Registro de las Neoplasias. Proyecto necesario, ambicioso y de gran reto. No fácil de conducir.

Vayamos pues, trabajemos juntos, cada uno en lo que nos corresponde, por un bien común para mejorar el panorama del cáncer en nuestro país.

1. Fomentar en nuestro país el estudio, la divulgación, la enseñanza y los avances terapéuticos de la Oncología en todas sus ramas.
2. Fomentar la investigación y encausarla hacia el más alto nivel científico.
3. Promover el intercambio de conocimientos médicos y técnicos profesionales, entre Instituciones del país y del extranjero.
4. Pugnar porque la Oncología sólo sea ejercida por médicos especializados y certificados por el Consejo Mexicano de Oncología, para los cirujanos oncólogos, oncólogos médicos y oncólogos pediatras o por el Consejo Mexicano de Radioterapia para los radiooncólogos.
5. Promover por todos los medios que estén a su alcance, el interés por el estudio de las disciplinas científicas que reclama el problema del cáncer.
6. Formar parte de otras Asociaciones con fines similares.
7. Propiciar la creación de Asociaciones afines y capítulos regionales correspondientes.
8. Propiciar la creación de comités dedicados al estudio y difusión del conocimiento de las diferentes ramas de la Oncología.

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Presidente Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
(SMEO)

México, D. F. a 10 de Octubre de 2011.

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
Gaceta Mexicana de Oncología
Editor

A continuación, algunas consideraciones al manuscrito **Cáncer de piel no melanoma manejado con braquiterapia superficial de alta tasa de dosis comparando molde y Leipzig**. De Villavicencio-Queijeiro MA y colaboradores, publicado en GAMO10;Jul-Ag.2011:179-190.

Manuscrito que por el título parecía ser interesante. Sin embargo, el diseño y la forma de reporte de resultados, no permiten dejar en claro el papel de la braquiterapia en este tipo de lesiones.

En *métodos* se precisa que son 70 pacientes con cáncer de piel no melanoma en cabeza y cuello, no obstante se incluyen pacientes con localización en extremidades (dedos). Esto implica, que la población no sea homogénea desde el punto de vista de origen del tumor y factor pronóstico de importancia. En el análisis, se engloban bajo el rubro cáncer de piel no melanoma, todas las histologías sin diferenciarlas y sin precisar evolución de cada una de ellas. Se incluyen al menos tres pacientes con carcinoma epidermoide, que tiene un comportamiento diferente al carcinoma basocelular con factores pronóstico diferentes. En ellos, no se especifica localización (en área H, por ejemplo, 6 mm³ de tumor implican mal pronóstico comparado con 20 mm, en área L), tamaño, etapa, grado histológico y espesor tumoral. Considero que estos pacientes deben salir del análisis y éste efectuarse sólo en los carcinomas basocelulares. Además, se incluye al menos un paciente con tumor de células de Merkel (histología con comportamiento similar al melanoma). No es posible evaluar en forma global diferentes histologías, con diversos comportamientos y no precisar si existen diferencias en su tasa de respuesta y en su evolución, con base en la histología misma y en los factores pronósticos propios, de cada una de ellas.

El tiempo de seguimiento de la serie es muy corto en todas las localizaciones, entre cuatro y 14 meses, de tal manera que no se puede concluir que el tratamiento haya ofrecido adecuado control, cuando a la mayoría de los pacientes no se les siguió lo suficiente, al menos el tiempo necesario para cubrir el período con mayor riesgo de recaída neoplásica.

No se reporta el control logrado con el tratamiento en el capítulo *resultados*, sólo en *discusión* se reportan las tasas de control, sin que se especifique si ésta se evaluó clínicamente o se corroboró histológicamente, de tal manera que no es posible saber si la respuesta reportada de más de 90% es real o solo apreciación.

En el grupo con localización en “oído” (debe decir pabellón auricular), se incluyen pacientes previamente resecaos, sin que se precise la indicación de radioterapia (límites microscópicamente positivos, recaída, etc.). Este aspecto es fundamental para poder homogenizar a los pacientes, no sería prudente comparar pacientes ya resecaos con tumor microscópico en bordes de sección, con pacientes que aún tienen una carga tumoral importante, por ejemplo.

No se precisa si el control fue similar entre carcinoma basocelular y epidermoide, y si este control se relacionó con los factores pronóstico para cada una de las neoplasias.

En pacientes con carcinoma epidermoide, factores como el tamaño y el espesor tumoral, la localización y la presencia de ulceración se asocian en mayor o menor medida a metástasis ganglionares ocultas. En todo el manuscrito, no se hace mención de la importancia de esto y cuál es la propuesta de los autores para el control regional, en pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionares, para así saber si la braquiterapia es una alternativa segura

y factible en el tratamiento del carcinoma epidermoide de piel.

Y finalmente, si los autores reportan 20% de recurrencia en su serie (aún con tan corto seguimiento promedio) y muestran que la recurrencia tumoral en otras series es mayor en tratados con RT, que en los sometidos a cirugía, ¿por qué no discuten el papel y las indicaciones de la braquiterapia, comparadas con la resección quirúrgica?

El tratamiento del carcinoma epidermoide de piel, depende de los factores pronóstico conocidos, la disección ganglionar tiene un papel fundamental en pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionares y la radioterapia queda limitada, para aquellos en los que el riesgo de metástasis ganglionares es mínimo o en los tienen

contraindicación quirúrgica por comorbilidades, en carcinoma basocelular, el subtipo histológico, el área de origen, el tipo de borde de la lesión y la invasión perineural, son factores que se deben tomar en cuenta, para decidir la mejor alternativa terapéutica.

La presente serie analiza en forma conjunta diferentes histologías, localizaciones y etapas, lo cual no permite llegar a una conclusión válida sobre la utilidad de la braquiterapia y la ventaja de ésta sobre la cirugía.

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel
Hospital de Oncología, CMN, SXXI. IMSS.