

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11, NÚM. 2, MARZO - ABRIL 2012

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

Cáncer de la cavidad oral. Un reto para la salud de la población mexicana en la próxima década

ARTÍCULOS ORIGINALES

Cuadro clínico e imágenes radiológicas en niños mexicanos con osteosarcoma: Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Factores asociados con el síndrome de *burnout* en el equipo médico y paramédico en el Instituto Nacional de Cancerología de México

Radioterapia pélvica y quimioterapia simultánea en cáncer cervicouterino

Pegfilgrastim frente a la neutropenia

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cáncer de ovario recurrente: Importancia del intervalo libre de platinos

Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT

Sarcoma Uterino: Revisión de la literatura

CASOS CLÍNICOS

Carcinoma adrenocortical funcional: Reporte de caso

Carcinoma de células de Merkel: Caso clínico y revisión de la literatura

Absceso tubo-ovárico que simula cáncer de ovario: Una rara entidad





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

Marzo - Abril 2012, Vol. 11, Núm. 2

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 CÁRDENAS 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

EDITORIAL

- Oral cavity cancer. A challenge to the health of the Mexican population in the next decade 64
José Francisco Gallegos-Hernández

ORIGINAL ARTICLE

- Clinical course and radiological findings in Mexican children with osteosarcoma: Experience of "Hospital Infantil de México Federico Gómez" 67
Miguel Ángel Palomo-Colli, *et al.*

- Factors associated to *burnout* syndrome in medical and paramedical staff at National Cancer Institute of Mexico 71
Edith Rojas-Castillo, *et al.*

- Pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy in cervix cancer 81
Daniel Romero-Tejeda, *et al.*

- Pegfilgrastim: facing neutropenia 87
Eduardo Téllez-Bernal, *et al.*

REVIEW ARTICLE

- Recurrent ovarian cancer: Importance of the platinum-free interval 96
Lucía Martínez-Hernández, *et al.*

- Cutaneous malignant melanoma. The role of PET-CT 103
José Antonio Serna-Macías, *et al.*

CONTENIDO

EDITORIAL

- Cáncer de la cavidad oral. Un reto para la salud de la población mexicana en la próxima década 64
José Francisco Gallegos-Hernández

ARTÍCULO ORIGINAL

- Cuadro clínico e imágenes radiológicas en niños mexicanos con osteosarcoma: Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez 67
Miguel Ángel Palomo-Colli, *et al.*

- Factores asociados con el síndrome de *burnout* en el equipo médico y paramédico en el Instituto Nacional de Cancerología de México 71
Edith Rojas-Castillo, *et al.*

- Radioterapia pélvica y quimioterapia simultánea en cáncer cervicouterino 81
Daniel Romero-Tejeda, *et al.*

- Pegfilgrastim frente a la neutropenia 87
Eduardo Téllez-Bernal, *et al.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Cáncer de ovario recurrente: Importancia del intervalo libre de platinos 96
Lucía Martínez-Hernández, *et al.*

- Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT 103
José Antonio Serna-Macías, *et al.*

Contents

Uterine Sarcoma: A review of the literature 112
Migdania Martínez-Madrigal, *et al.*

CLINICAL CASE

Functional adrenocortical carcinoma: Case report 117
César Francisco García-Carrasco, *et al.*

Merkel cell carcinoma: Clinic case and literature review 122
Miguel Quintana-Quintana, *et al.*

Tubo-ovarian abscess mimicking ovarian cancer: A rare entity 127
José Sebastián Villalón-López, *et al.*

Contenido

Sarcoma Uterino: Revisión de la literatura 112
Migdania Martínez-Madrigal, *et al.*

CASO CLÍNICO

Carcinoma adrenocortical funcional: Reporte de caso 117
César Francisco García-Carrasco, *et al.*

Carcinoma de células de Merkel: Caso clínico y revisión de la literatura 122
Miguel Quintana-Quintana, *et al.*

Absceso tubo-ovárico que simula cáncer de ovario: Una rara entidad 127
José Sebastián Villalón-López, *et al.*

Cáncer de la cavidad oral. Un reto para la salud de la población mexicana en la próxima década

Oral cavity cancer. A challenge to the health of the Mexican population in the next decade

José Francisco Gallegos-Hernández

El cáncer de la cavidad oral (CavOr) es una de las neoplasias de las cuales, se ha reportado aumento importante de su prevalencia en la última década. El incremento en el consumo de tabaco y alcohol, la generalización de su utilización en la población, el aumento en el número de mujeres que fuman y consumen etanol, así como las prácticas sexuales de alto riesgo, han favorecido que el número de casos de CavOr sea de más del doble, comparado con la frecuencia que tenía en los años 80. La Organización Mundial de la Salud estima que es uno de los tumores con mayor prevalencia en el mundo,¹ situándolo junto con el cáncer originado en la orofaringe, en el séptimo lugar en frecuencia. El aumento en el número de casos hace prever que para el año 2020, la frecuencia aumentará hasta 50%.

El comportamiento epidemiológico del CavOr ha tenido dos cambios importantes. Se ha incrementado su prevalencia, presentándose en forma cada vez más frecuente en personas jóvenes (menores de 45 años de edad), principalmente mujeres y sin antecedente de consumo de etanol-tabaco. En la actualidad, el virus del papiloma humano (VPH) es considerado el tercer factor etiológico más importante. Su asociación al cáncer de orofaringe ha sido reportada desde los años 70, pero en los últimos 10 años se ha comprobado la relación causa-efecto, surgiendo además como un factor pronóstico en cáncer de cabeza y cuello en general, y de cavidad oral y orofaringe en particular.²⁻⁴

En México, la mortalidad por cáncer en general ha aumentado de 0.60% en 1922 a 13.1% en 2001. El CavOr y orofaringe ha mostrado igualmente, un aumento importante, se calcula que ocupa el séptimo lugar.

Además, su mortalidad se triplicó de 1980 a 2008, presentando hasta el momento actual, una constante tendencia a la alza en forma significativa, y una variabilidad de tasas por 100 000 habitantes de 0.6 a 0.9, representando el 1.5% del total de tumores malignos.⁵ En el Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo de 26 meses entre 2010 y 2012, se evaluaron 410 pacientes con ésta neoplasia, lo cual representó el 10% de todos los tumores de cabeza y cuello. El incremento en el consumo de tabaco y alcohol⁴ en la población mexicana, especialmente en individuos jóvenes según reportes del INEGI, hace prever que el diagnóstico de ésta enfermedad será aún más frecuente, alertándonos sobre el problema de salud que implicará para la población mexicana, en la próxima década.

En México, aunque la prevalencia es menor a la de otros países de Latinoamérica, el aumento en el número de casos hace suponer que alcanzaremos a países como Brasil y Cuba en los próximos años. En el Brasil,⁶ el CavOr tiene una de las incidencias más altas del mundo y ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias, se relaciona con el consumo de tabaco-alcohol en 52% de los casos. Por otra parte, en Cuba se localiza entre las 10 primeras causas de cáncer, con incremento importante en el número de casos.

Como en la mayoría de las neoplasias, la etapa es el factor pronóstico de mayor importancia e impacta en forma inversamente proporcional en la supervivencia. Desafortunadamente, el 80% de estos pacientes se presenta a su primera consulta de especialidad con etapas locorregionalmente avanzadas, a pesar de que la enfermedad ha causado síntomas en promedio 10 meses antes, de la primera consulta.

Es necesario, que hagamos un viraje en la evaluación de ésta neoplasia hacia la prevención primaria y secundaria. Asimismo, es preciso mejorar la educación para la salud, informar a la población sobre los factores de riesgo y capacitar a los médicos de primer contacto, para identificar sujetos con riesgo de padecer CavOr, haciéndolos conscientes de la importancia que tiene en el pronóstico, la referencia oportuna.

Después de la etapa, el grosor tumoral (profundidad de invasión del tumor en el tejido subyacente a la mucosa) es el factor pronóstico más importante en CavOr, principalmente el localizado en lengua y piso de boca. A partir de 4 mm de grosor, el pronóstico es ominoso, la tasa de metástasis ganglionares es mayor y la posibilidad de curación menor. Esto implica que el tiempo que se tiene entre la identificación de una lesión superficial, y que ésta se haga invasora con mal pronóstico es corto. Por ello se debe actuar con celeridad. Las guías de la *Fundación para el Cáncer de Boca* (MCF) indican que las lesiones sospechosas (eritroplasia, leucoplasia, liquen plano, úlcera o masa en mucosa oral y presencia de movilidad de un órgano dentario sin causa dental aparente), deben ser referidas en las dos primeras semanas de haberse diagnosticado.

A la población debemos hacerle conocer los factores de riesgo, la problemática que implica el aumento del CavOr y la importancia de la autoevaluación de la mucosa oral. A los médicos de primer contacto, generalmente odontólogos, les debemos de enfatizar la importancia de referir las lesiones sospechosas a las autoridades de salud, se les debe de demandar que se incrementen las medidas anti tabaco-alcohol y prohibir con mayor energía el inicio del tabaquismo a edades tempranas, así como facilitar el acceso de la población a centros para la higiene oral.

El retraso del diagnóstico en nuestro medio tiene dos causas. En primer lugar, el propio paciente no hace caso de la sintomatología inicial y acude tardíamente a evaluación médica. En segundo lugar y desafortunadamente, la más frecuente es la pobre eficiencia en el diagnóstico inicial. Esto sucede cuando el paciente acude a consulta refiriendo algún tipo de molestia en la cavidad oral, y el médico de primer contacto no le da la importancia necesaria a las lesiones incipientes,⁷ no identifica a los sujetos de alto riesgo o peor aún, inicia “tratamientos tópicos o antiinflamatorios”, que retrasan el diagnóstico. Estos hechos coinciden con los reportes de la OMS, que evidencian que el CavOr se diagnostica en etapas más avanzadas en los países con producto interno bruto menor, en poblaciones con menor acceso a sistemas de salud oral y con mayores diferencias socioeconómicas.

Al originarse en un área anatómica fundamental para la comunicación, la deglución y la interrelación social, el

tratamiento del CavOr implica deterioro importante en éstas esferas claves en la calidad de vida del individuo. El grado de éste deterioro depende de la radicalidad del tratamiento o tratamientos, y éstos a su vez de la etapa de la enfermedad. A mayor etapa, mayor es la posibilidad de secuelas, que disminuyen sino es que imposibilitan la reintegración del individuo al entorno laboral y social, actos tan simples como comer y beber en público o comunicarse resultan imposibles en pacientes que reciben tratamientos multidisciplinarios y radicales en etapas local-regionalmente avanzadas. Por ello, es fundamental identificar etapas tempranas o mejor aún lesiones preneoplásicas (lesiones que aparecen por la irritación constante del carcinógeno, y son el paso previo a la aparición del CavOr), en las que el éxito terapéutico y la calidad de vida son mayores, así como menores las secuelas y costo del tratamiento.

El estilo de vida es determinante para la aparición de esta neoplasia, representa el 50% de la etiopatogenia. En él se incluyen hábitos tóxicos, hábitos sexuales y la presencia de microorganismos y placa dento-bacteriana asociada a la pobre higiene bucal. El 25% de las causas están relacionadas con factores del medio ambiente y el restante 25%, es debido a cambios genéticos como cambios en la inmunología local de la boca, alteraciones en la reparación del ADN y expresión del oncogene p-53. Los hábitos sexuales juegan un rol importante en la etiopatogenia de esta neoplasia, la promiscuidad y el contacto orogenital sin protección, incrementan el riesgo de infección por VPH sobretodo los tipos 16 y 18, que tienen relación causa-efecto en esta enfermedad,³ la historia clínica debe de incluir el interrogatorio de ésta esfera.

El aumento tan importante en la prevalencia del CavOr, nos hace preveer que en los próximos 10 años, la población mexicana podría encontrarse ante un grave problema de salud, que implica elevado costo terapéutico e incremento en el número de incapacidades laborales de personas, que se encuentran en pleno periodo de productividad y son la fuente de ingreso económico y/o la base misma de la integración familiar. Debemos estar preparados y atentos ante el incremento en la frecuencia de CavOr, desechando el concepto de que es una enfermedad de hombres mayores, consumidores crónicos de alcohol.

Finalmente, es menester mencionar que el tratamiento inicial es fundamental en la evolución y pronóstico de los pacientes con CavOr. El primer tratamiento que ofrezcamos es el que determina para bien o para mal, el pronóstico. El flujograma diagnóstico-terapéutico está bien definido para cada una de las etapas de la enfermedad, en las guías de práctica clínica para el

tratamiento del CavOr.⁸ Los tres puntos fundamentales en los que se basa el tratamiento del CavOr y que deben ser seguidos puntualmente son:

1. Estadificación clínica correcta y determinación de resecabilidad.
2. Estadificación quirúrgico-histopatológica, que implica tres aspectos insoslayables: 2.1. Obtener márgenes quirúrgicos negativos a infiltración neoplásica en la resección del tumor primario.
2.2. Linfadenectomía cervical rutinaria (disección radical de cuello), cuya extensión y radicalidad son determinadas con base en la etapa clínica.
2.3. Evaluación histopatológica completa, que permita conocer todos los factores pronóstico.
3. Clasificación posoperatoria en grupos con base en el resultado histopatológico, lo cual implica la selección de la terapéutica adyuvante.

La adecuada coordinación entre identificación de grupos de riesgo, pesquisa, diagnóstico temprano y terapéutica multidisciplinaria adecuada, debe de ser la meta a lograr para disminuir la mortalidad en CavOr.

REFERENCIAS

1. Nagao T, Warnakulasuriya S. Annual screening or oral cancer detection. *Cancer Detect Prev* 2003;333-337.
2. Gallegos-Hernández JF. Epidemiología, prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS). *Acta Med* 2005;3:247-254.
3. Gallegos-Hernández JF, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R, et al. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. *Cir Ciruj* 2007;75:151-155.
4. García-Cuellar CM, González-Ramírez IC, Granados-García M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. *Cancerología* 2009;4:188-191. Consultado el 20 de marzo de 2012. www.cenevace.salud.gob.mx
5. Deditis RA, França CM, Mafra ACB, et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:35-40.
6. Reyes-Vivanco CA. Perspectiva y expectativas de la odontología frente al cáncer oral. *CirCiruj* 2009;77:1-2.
7. Consejo de Salubridad General. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer epidermoide de cavidad oral en pacientes mayores de 18 años. Evidencias y Recomendaciones. México. Secretaría de Salud. 2010.

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

Correspondencia: Dr. José Francisco Gallegos Hernández.
Hospital de Oncología del CMN SXXI. IMSS.
Av. Cauhtémoc 330. Col. Doctores. C.P. 08725.
México D.F., México. Teléfono y fax: (52) 4697 2359.
Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx

Cuadro clínico e imágenes radiológicas en niños mexicanos con osteosarcoma: Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Clinical course and radiological findings in Mexican children with osteosarcoma: Experience of "Hospital Infantil de México Federico Gómez"

Miguel Ángel Palomo-Colli,¹ Madian Sinai Peralta-Canizales,² Luis Enrique Juárez-Villegas,¹ Mariana Sánchez Curiel-Loyo,³ Marta Zapata-Tarrés.¹

▷ RESUMEN

Introducción: El osteosarcoma es la neoplasia primaria de hueso más frecuente en pediatría, la cual tiene una supervivencia global menor a otras neoplasias. El cuadro clínico y la evaluación radiológica inicial, permiten la referencia temprana a hospitales especializados, lo cual puede mejorar la función y supervivencia. El objetivo fue describir las características clínicas y radiológicas de los niños.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal, ambispectivo, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de primera vez de osteosarcoma, entre enero del 2004 y diciembre del 2008, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: dolor en sitio de lesión y masa palpable. El sitio primario más frecuente fue rodilla, y el hueso más afectado el fémur. Se incluyeron en la evaluación radiológica 51 casos. Se analizaron

▷ ABSTRACT

Introduction: Osteosarcoma is the primary bone tumor most common in pediatrics. Clinical and initial radiological assessment allows the identification of patients and early referral to specialized treatment centers which can help us improve the function and survival, as it continues to be a neoplasia in which overall survival is lower compared to other malignancies in childhood.

Objective: Describe the clinical and radiographic features on plain radiographs of patients with osteosarcoma under 18.

Material and methods: A descriptive, transversal, retrospective study in a cohort of patients with osteosarcoma diagnosed between January 2004 and December 2008 at the "Hospital Infantil de México Federico Gómez".

Results: Fifty-four patients were included. The most frequent clinical manifestations were pain at the site of injury, palpable mass. The most common anatomical area was the knee; the most affected bone was the femur. We included in the evaluation of the image only 51 cases, three of them are not possible due to loss of

1 Departamento de Oncología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F., México.

2 Universidad de Baja California Norte. Baja California, México.

3 Departamento de Radiología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Marta Zapata Tarrés. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Departamento de Oncología. Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720. México D.F., México. Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

de manera prospectiva los hallazgos radiológicos, los más frecuentes fueron reacción perióstica, afección de partes blandas, levantamiento de la cortical, triángulo de Codman, imagen en rayos de sol y patrón de esclerosis.

Discusión: En cualquier paciente pediátrico, con dolor óseo localizado es necesario realizar una radiografía comparativa, con la finalidad de buscar imágenes sospechosas.

Conclusión: La placa simple comparativa sigue siendo un estudio útil, en el diagnóstico de cáncer de hueso.

Palabras clave: Osteosarcoma, niños, cuadro clínico, hallazgos radiológicos, México.

the studies. The most frequent findings were periosteal reaction, soft tissue condition, lifting of the cortex, Codman triangle, sun ray image, the pattern of sclerosis.

Discussion: *in any patient with localized bone pain a comparative X-Ray image is mandatory in order to search for suspect images.*

Conclusions: *X-rays is still a useful study for bone tumors diagnosis.*

Keywords: *Osteosarcoma, children, clinical course, radiologic findings, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores óseos en la edad pediátrica son raros. Su incidencia se estima entre 2-8:1 000 000 casos, en niños entre 0 y 14 años. La mitad de los casos son malignos. Dentro de los tumores malignos, el osteosarcoma es el más frecuente contabilizándose hasta en un 35% a 40% de los casos, llegando a ser hasta 55% a 60% cuando se toma en consideración, las primeras dos décadas de la vida.^{1,2}

Por lo tanto, el osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en los niños, derivado del mesénquima primitivo formador de hueso, que se caracteriza por la producción de tejido osteoide o hueso inmaduro, y por la proliferación maligna de células fusiformes del estroma. A pesar de que son neoplasias raras, en la población pediátrica ocupan en sexto lugar en frecuencia de cáncer, y el tercer lugar en la población de adolescentes y adultos jóvenes.³⁻⁶

Como en la mayoría de los cánceres en la infancia, sólo algunos factores de riesgo se han establecido firmemente y en una minoría de casos. Los factores genéticos que incrementan el riesgo de osteosarcoma son el síndrome de Li-Fraumeni, el retinoblastoma hereditario y el síndrome de Rothmund-Thomson. Las mutaciones en p53, Rb y RECQ14 son la base de estas enfermedades, respectivamente.⁷⁻¹⁰

El tratamiento previo para cáncer es otro factor de riesgo conocido para sarcomas óseos. La radiación ionizante y el empleo de fármacos alquilantes incrementan el riesgo de manera independiente, asociándose directamente con las dosis empleadas. Sin embargo, el riesgo absoluto es bajo. Se estima que el 1% de niños sobrevivientes de cáncer, desarrollará una segunda neoplasia dependiente de hueso en un periodo de 20 años.¹¹⁻¹³

Otras enfermedades que pueden aumentar el riesgo de osteosarcoma son aquellas que afectan el proceso de remodelación del hueso, entre ellas podemos mencionar el encondroma solitario o múltiple (enfermedad de Ollier), la displasia fibrosa, la osteomielitis crónica, sitios con infartos óseos, sitios de implantes metálicos por condiciones benignas y la exostosis hereditaria múltiple.

La presentación clínica inicial y más frecuente es el dolor en el área afectada, que puede o no asociarse a aumento de volumen de partes blandas, ocasionalmente se puede presentar como fractura patológica, aunque esto constituye una minoría de los casos. El promedio de duración de los síntomas hasta el momento del diagnóstico es variable, pero frecuentemente es de tres meses, pudiendo prolongarse hasta seis o más meses, aunque esto es poco común.^{3,14}

Las características del dolor son las siguientes: es localizado al sitio de la lesión, constante y progresivo, en las fases iniciales puede ser intermitente y responder al tratamiento con analgésicos y antiinflamatorios, los cuales serán insuficientes con el paso del tiempo. Conforme la enfermedad progresa, se pueden detectar alteraciones en los ángulos de movimiento de la articulación afectada, limitación de la función que progresa hasta ser incapacitante, aumento de volumen, tumor visible y palpable.

El estudio inicial en el primer contacto es la evaluación con radiografía simple de la zona afectada, la cual permite evaluar la arquitectura ósea y partes blandas. El estudio debe ser una radiografía comparativa de la zona afectada, debiendo incluir al menos dos planos longitudinales a la zona que se evaluará.^{15,16}

El 80% de los osteosarcomas ocurre en huesos tubulares, entre 50% a 75% ocurre en la rodilla seguido del hombro y la cadera. El patrón radiológico es variable,

pero se caracteriza típicamente por una lesión metafisaria mal definida, que se origina en el espacio medular, con nueva producción de hueso, ruptura de la cortical, reacción perióstica y tumor de partes blandas. Algunas imágenes características incluyen el triángulo de Codman y la imagen en rayos de sol, por la apariencia que toma la formación de hueso nuevo en el tejido blando circundante. Ocasionalmente pueden apreciarse fracturas patológicas.¹⁵⁻¹⁷

En general, el osteosarcoma se diagnostica en etapas avanzadas, por lo que la detección oportuna es la clave. Este diagnóstico oportuno, puede hacerse con la sospecha clínica y la adecuada evaluación de la placa simple de la extremidad afectada.

El objetivo de nuestro estudio fue describir las características clínicas y radiológicas de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en un periodo de cinco años comprendido entre enero del 2004 a diciembre del 2008.

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y ambispectivo. Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados en el periodo 2004 a 2008, que no hubieran tenido ningún tipo de tratamiento médico, ni quirúrgico previo a la toma de la radiografía simple de la lesión. De manera retrospectiva, se revisaron los expedientes de los pacientes incluidos en el periodo del estudio para variables clínicas. La revisión y descripción de todas las radiografías simples del paciente, al momento del diagnóstico fueron realizadas por dos médicos del Departamento de Imagenología. Esta revisión se realizó en forma independiente, cegada al diagnóstico clínico e histológico. Se realizó un índice de concordancia, observados con kappa de 0.8 para interobservador y de 0.93 para intraobservador.

▷ RESULTADOS

Se estudiaron 54 niños con diagnóstico histológico de osteosarcoma, que se incluyeron en el estudio de manera no aleatoria. El rango de edad varió entre dos y 15 años. Cuarenta casos se diagnosticaron en mayores de 10 años (74.9%). Cuarenta (74%) eran del sexo masculino. El dolor fue el síntoma más frecuente con 85.2%, seguido de aumento de volumen en 79.6%. Existió limitación de la función en 30 niños, y fractura detectada en cinco casos, sólo dos niños tuvieron fiebre como síntoma agregado. En 28 casos, se refirió antecedente de traumatismo previo a la aparición del dolor (51.8%).

Tabla 1.

Características clínicas de los niños con diagnóstico de osteosarcoma, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (2004-2008).

Características clínicas	Número de pacientes n=54
Edad en años	
(mediana / mínimo-máximo)	12 (2 y 15)
Mayores de 10 años	40 (74.9%)
Menores de 10 años	14 (25.1%)
Sexo	
Femenino	14 (26%)
Masculino	40 (74%)
Origen geográfico	
Distrito Federal	24 (44.4%)
Estado de México	30 (55.6%)
Tiempo de evolución de los síntomas	
Menor de 3 meses	43 (79.6%)
Entre 3 y 6 meses	6 (11.2%)
Más de 6 meses	5 (9.2%)
Signos y síntomas al diagnóstico	
Dolor en el sitio del tumor	46 (85.2%)
Aumento de volumen	43 (79.6%)
Limitación del movimiento	30 (55.5%)
Fractura detectada	5 (9.2%)
Fiebre	2 (3.7%)
Antecedente de traumatismo	28 (51.8%)
Sitio del tumor primario	
Fémur distal	31 (58.4%)
Tibia próxima	15 (27.7%)
Húmero proximal	6 (11.1%)
Peroné	2 (2.8%)
Presencia de metástasis pulmonares	
Si	18 (33.3%)
No	36 (66.6%)

De los 54 casos, 47 fueron referidos por médicos de sistemas institucionales de salud. La mayoría de ellos fueron originarios del Distrito Federal y Estado de México con 22 y 11 casos, respectivamente. El tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue menor a tres meses en 43 casos, entre tres a seis meses seis casos y mayor de seis meses en cinco casos. Los huesos más afectados en orden decreciente fueron fémur, tibia, humero y peroné.

Se incluyeron en la evaluación de la imagen sólo 51 casos, en tres de ellos no se realizó, debido a la pérdida de los estudios del archivo. Los hallazgos más frecuentes fueron reacción perióstica, afección de partes blandas, levantamiento de la cortical, triángulo de Codman, imagen en rayos de sol y patrón de esclerosis.

Cuando se realizó la evaluación para valorar el estado de enfermedad metastásica pulmonar, se encontraron 18 pacientes con metástasis pulmonares (33.3%) (**Tabla 1**).

▷ DISCUSIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en la infancia. Desde el inicio de la era de la quimioterapia y de mejores técnicas de cirugía, el pronóstico para la vida y para la función ha mejorado. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes sigue siendo baja en comparación con la mejoría que ha tenido la supervivencia en otras enfermedades, como la leucemia linfoblástica aguda o el tumor de Wilms, entre otros. Asimismo, gracias al desarrollo de técnicas de diagnóstico se han descrito marcadores moleculares, que en varias enfermedades oncológicas sirven para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, permitiendo no sobretratar a pacientes de bajo riesgo y no subtratar a pacientes de alto riesgo. En el osteosarcoma se han realizado igualmente búsqueda de marcadores moleculares, con la idea de lograr esta estratificación de pacientes sin éxito. En la actualidad, los factores pronósticos son los mismos descritos hace varios años. Estos son la histología, donde la variedad terangiectásica es de mal pronóstico, la diseminación de la enfermedad donde la presencia de metástasis empeora el pronóstico y finalmente, el porcentaje de necrosis del tumor posterior a la aplicación de quimioterapia.

El factor pronóstico favorable más importante es el diagnóstico oportuno de la enfermedad, por lo que revisamos en nuestra Institución, las características clínicas de los pacientes y parámetros radiológicos, con la idea de establecer cuáles son los síntomas y las características de las placas simples de los tumores. Esto nos permitirá conocer, cuáles se asocian a los síntomas muchas veces inespecíficos.

La edad de nuestros pacientes en la Institución difiere un poco de lo descrito en la literatura médica, ya que la cuarta parte es menor de 10 años al diagnóstico, lo que nos muestra un porcentaje relativamente alto de pacientes no adolescentes con la enfermedad.

El 80% de los pacientes llegan al hospital con un cuadro clínico de menos de tres meses de evolución, y el resto con un tiempo mayor a tres meses e incluso mayor a seis meses. Esto nos habla de un retraso en el diagnóstico y en la referencia de los pacientes a una institución, donde se pueda dar el tratamiento oportuno. No fue motivo de nuestro análisis, sin embargo es notoria la falta de educación, sea en la familia, la escuela o en los centros de salud, para establecer un diagnóstico temprano.

El cuadro clínico de los pacientes es variable y corresponde con lo descrito en la literatura médica. Los síntomas principales son dolor y aumento de volumen en la extremidad afectada, asimismo limitación del movimiento. Esto nos debe alertar sobre la necesidad de realizar una radiografía simple en los pacientes con dolor óseo, en cualquier edad aunque más en la adolescencia.

En este trabajo aunque con pocos pacientes de una sola institución de tercer nivel, pertenecientes a una región urbana, los signos clínicos y radiológicos son similares a los descritos en países desarrollados.

▷ CONCLUSIONES

En una cohorte de pacientes de la región metropolitana, atendidos en una institución de tercer nivel, el dolor óseo es el síntoma inicial de la presentación clínica del osteosarcoma. Una cuarta parte de nuestros pacientes son menores de 10 años, lo cual nos debe cambiar un poco la idea de que solamente los adolescentes presentan esta neoplasia maligna. Todos los niños con dolor óseo deben ser estudiados con una radiografía simple y comparativa de la extremidad, para poder realizar un adecuado tamizaje y un diagnóstico lo más oportuno posible.

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que un paciente con dolor óseo y una lesión cualquiera en la radiografía simple, debe ser valorado por un especialista.

La proporción de pacientes que llegan con enfermedad metastásica visible por placa simple de tórax es de 33%, en este grupo de niños.

REFERENCIAS

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;125:229-234.
2. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973-2004: data from the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer* 2009;115:1531-1543.
3. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973-989.
4. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am* 1967;49:101-110.
5. Longhi A, Errani C, De Paolis M, et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of art. *Cancer treatment review* 2006;32:423-436.
6. Campanacci M. Bone tumors. 2nd ed. Lippincott-Verlag. 1999. 1418-1468.
7. Smith JW, Ali K, Caces Jn. Familial cancer: the occurrence of bone cancer in male members of a family in multiple generations. *Clin Res* 1980;28:869-873.
8. Wang LL, Gannavapuru A, Kozinets Ca, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:669-674.
9. Scholtz RB, Biol D, Kabisch. et al. Studies of the RB1 gene and p53 gene in human osteosarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:125-137.
10. Thomas DM, Carti SA, Piscopo DM, et al. The retinoblastoma protein acts as a transcriptional coactivator required for osteogenic differentiation. *Mol Cell* 2001;8:303-316.
11. Fuchs B, Pritchar DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop* 2002;397:40-52.
12. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588-593.
13. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270-278.
14. Arnot CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999;341:342-352.
15. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. The role of the plain radiograph in the characterization of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol* 2009;38:549-558.
16. Kim MS, Lee SY, Cho WH, et al. Relationships between plain-film radiographic patterns and clinicopathologic variables in AJCC stage II osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2008;37:997-1001.
17. Nemeš SF, Krestan CR, Hojreh A, et al. Radiological diagnostics of malignant tumors of the musculoskeletal system in childhood and adolescence. *Radiologie* 2008;48:962-968.

Factores asociados con el síndrome de *burnout* en el equipo médico y paramédico en el Instituto Nacional de Cancerología de México

Factors associated to burnout syndrome in medical and paramedical staff at National Cancer Institute of Mexico

Edith Rojas-Castillo,¹ Gerardo Obregón-Hernández,² Maricarmen González-Maraña,³ Salvador Alvarado-Aguilar,¹ Abelardo Meneses-García,¹ Angélica Riveros-Rosas,⁴ Juan J. Sánchez-Sosa.⁴

▷ RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue identificar fuentes potenciales de *burnout* (BO), en el equipo médico y paramédico del Instituto Nacional de Cancerología de México.

Métodos: Se aplicaron dos cuestionarios al equipo médico y paramédico, del Instituto Nacional de Cancerología. El primero para valorar características del trabajo, incluía dos ítems para identificar fuentes de BO y su impacto en el desempeño laboral. El segundo, el inventario de *burnout* de Maslach. Se utilizó el método de regresión logística multinomial para definir factores asociados.

Resultados: Se incluyeron 171 participantes. Se identificaron 385 fuentes potenciales de BO, que se agruparon en ocho categorías: sobrecarga laboral, ambiente laboral difícil, falta de compromiso laboral, problemas de organización, impacto emocional, falta de reconocimiento y estímulo, recursos materiales y recursos humanos. Para

▷ ABSTRACT

Objective: The purpose of the present study was to identify potential sources of BO in medical and paramedical staff.

Methods: Two questionnaires were applied to medical or paramedical staff at a Comprehensive Cancer Center; the first contained employment data and two questions to identify potential sources of BO or the possible effect on medical care provided, while the second comprised the Maslach burnout inventory. Multinomial logistic regression method was used to define associated factors.

Results: One hundred seventy one participants were included. Three hundred eighty five potential sources of burnout were identified from the first questionnaire. These were grouped in eight categories: work overload; difficult work atmosphere; lack of commitment to work; organizational problems; emotional impact; lack of appreciation and stimuli; material resources, and human resources. For participants, those sources of BO affects the quality of care and the physician-patient relationship, generates a

1 Departamento de Psicooncología. Instituto Nacional de Cancerología. México D.F., México.

2 Facultad de Psicología. ENEP-Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México.

3 Centro Oncológico Integral Diana Laura Riojas de Colosio. Hospital Médica Sur. México D.F., México.

4 Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México.

Correspondencia: Edith Rojas-Castillo. Departamento de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan 14080. México D.F., México. Teléfono: (+52) (55) 5628 0400, ext: 251. Celular: 044 55 1007 6347. Correo electrónico: bachhimiss2003@yahoo.com.mx

los participantes estas afectan la calidad de la atención y la relación médico-paciente, disminuyen la eficiencia, generan un ambiente de trabajo sofocante, disminuyen la motivación, causan hostilidad, apatía y ausentismo. Con respecto al cuestionario de Maslach, se observó que la edad de los participantes y las horas de trabajo, se asociaron con la dimensión de desgaste emocional, la edad con despersonalización y el turno matutino con realización personal (todos los modelos $p < 0.0001$)

Conclusión: Se observó mayor desgaste en los participantes más jóvenes, con menor antigüedad en el trabajo, menos años de experiencia profesional y con una intensa actividad laboral por semana. Con respecto a despersonalización, el mayor puntaje se asoció a los participantes más jóvenes. Los que trabajan en el turno matutino presentaron un mejor sentido de realización personal.

Palabras clave: Desgaste profesional, centro oncológico, oncología, equipo médico, equipo paramédico, México.

suffocating work environment, depresses motivation, causes hostility, apathy and absenteeism, and decreased efficiency. From the second questionnaire, participant age and work hours were associated with emotional exhaustion, age was related with depersonalization, and working morning shift was associated with personal accomplishment (all models $p < 0.0001$).

Conclusion: *A higher exhaustion score was observed in younger participants, with less on the job seniority and fewer years of professional activity, and with extensive work activity per week. For depersonalization, a higher score was associated with younger participants. Morning-shift workers appeared to be those with a better sense of personal accomplishment.*

Keywords: *Professional burnout, cancer care facilities, oncology, medical staff, paramedical staff, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

Recientemente, el término *burnout* o “síndrome de desgaste” se menciona con mayor frecuencia en el ámbito hospitalario. Actualmente existen sentencias emitidas por diversos tribunales, que implican el reconocimiento del *burnout* como accidente laboral.¹ Esto no es más que un signo de la convicción cada vez más extendida de la relación, entre la actividad laboral y el desarrollo de este síndrome.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) dedicó su informe del 2000, a la evaluación de la calidad de los sistemas de salud y cómo proceder en su mejora. En él, se señaló que los recursos humanos de un sistema de salud son vitales para su buen funcionamiento y así, ofrecer una adecuada calidad en el servicio.²

El síndrome de *burnout* (BO) introducido por primera vez, al ámbito científico de la psicología por Freudenberg en 1974,³ consiste en una pérdida progresiva de energía que afecta a quienes ejercen profesiones de ayuda, ocasionando modificaciones en la conducta. De acuerdo con los expertos es una enfermedad de la sociedad moderna, donde el trabajo deja de ser una fuente generadora de bienestar, para transformarse en conflicto y desilusión.

Maslach y Jackson⁴ desarrollaron este concepto, definiéndolo en tres dimensiones características: 1) cansancio emocional (CE), 2) despersonalización (DP) y 3) disminución de la realización personal (RP). Entre sus consecuencias se describen: cambios conductuales, deterioro de la salud, la aparición de hábitos de vida no saludables, actitudes defensivas e incremento de ausentismo laboral. Lo cual repercute en ineficiencia, incremento de costos y deterioro de la calidad asistencial.⁵ En el ámbito de la salud, específicamente en el trabajo con pacientes oncológicos, el personal se ve confrontado a una situación de constante estrés, es cotidiano estar expuesto a sufrimiento prolongado, deterioro físico, dolor no controlado y muerte. Por otra parte, el incremento en la incidencia del cáncer y las demandas de atención oncológica, no van a la par de los recursos materiales y humanos, particularmente en países en desarrollo. La sobrecarga de trabajo, el contacto con el sufrimiento y la muerte, sentirse responsable de vidas humanas, la incertidumbre en la práctica médica, la posibilidad de ser demandado por mala práctica y el tener que transmitir malas noticias, pueden llevar a los servidores de la salud a reacciones como aislamiento, irritabilidad, omnipotencia, insatisfacción laboral, las cuales se reflejan en ausentismo, accidentes laborales y

conflictos interpersonales con los compañeros de trabajo o con los usuarios.

El objetivo de este estudio fue identificar potenciales fuentes de BO y estrés, que repercuten en el desempeño laboral del equipo médico y paramédico del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México.

▷ MÉTODOS

PARTICIPANTES

Es un estudio prospectivo, observacional y transversal. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Científico y de Bioética Institucionales. Participaron trabajadores de la salud del INCan, México. Se colectaron cuestionarios aplicados entre noviembre y diciembre del 2006. Médicos, enfermeras y equipo paramédico de diferentes turnos en el INCan fueron invitados a participar, a través de pósters e invitación directa de los investigadores. Se incluyó personal de Cirugía, Radio-oncología, Oncología-médica, Radiodiagnóstico, Servicios Paramédicos, Patología y Atención Inmediata. Los participantes tendrían que haber laborado al menos seis meses continuos y no encontrarse de permiso.

INSTRUMENTOS

Los cuestionarios constaron de los elementos que a continuación se mencionan. El primero, diseñado específicamente para el estudio, recogía aspectos socio-demográficos, características del puesto y dos preguntas abiertas referentes a: 1) reporte de los problemas que identifica en su área de trabajo, como causantes o desencadenantes de un mal funcionamiento o de estrés y 2) percepción del profesional de la influencia que la presión del trabajo ejerce, sobre la calidad de la asistencia otorgada. El segundo, el *Maslach burnout inventory* (MBI-HSS) en su versión español, traducido, adaptado y validado para población hispanoparlante.⁶ Este cuestionario consta de 22 ítems en forma de afirmaciones, sobre los sentimientos y actitudes del profesional en su trabajo y hacia los pacientes. Evalúa el desgaste profesional en tres dimensiones: CE, DP y RP. Se completa en 10 a 15 minutos. Se consideran puntuaciones bajas, por debajo de 34. El resultado de este cuestionario se obtiene en tres variables numéricas (una por cada dimensión), con los siguientes puntos de corte: CE bajo £ 18, CE medio de 19-26 y CE alto ³ 27. DP bajo £ 5, DP media de 6-9 y DP alta ³ 10. RP baja £ 33, RP media de 34-39 y RP alta ³ 40 (RP funciona en sentido inverso a las otras dos escalas). De esta forma, un sujeto que se encuentra en la categoría “alto” en las dimensiones CE y DP y “bajo” para RP, puede ser categorizado como un sujeto con altos sentimientos de

estar “desgastado”. Para este instrumento, se ha reportado una alta consistencia interna y una fiabilidad cercana al 0.9 (*alfa* de Cronbach).⁶⁻⁸ El MBI es el cuestionario más utilizado a nivel mundial, para evaluar BO desde 1986.⁶⁻⁸

Ambos cuestionarios fueron anónimos y autoadministrados, entregados por un auxiliar ajeno a la investigación directamente en las diferentes áreas de atención. Una vez contestados, los participantes los depositaban anónimamente en urnas dispuestas en puntos clave dentro del Hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables demográficas. Posteriormente, se realizó un análisis cualitativo para evaluar las dos preguntas abiertas y clasificar los datos en categorías de fuentes potenciales de BO. Así pues, para la primera pregunta (enumeración de los problemas que identifica en su área de trabajo, como causantes o desencadenantes de un mal funcionamiento o de estrés, indicados de mayor a menor relevancia) se consideró tanto el número de veces que se mencionó cada problema, como un valor ponderado en función del lugar que ocupó en cada cuestionario (tres puntos al primer problema y uno al tercero). Para la segunda pregunta (percepción del profesional de la influencia que la presión del trabajo ejerce, sobre la calidad de la asistencia prestada) el análisis requirió la transcripción precisa de la información obtenida. Posteriormente se ordenaron los datos, para ello se hizo una “lectura global”, es decir, una reflexión inicial que algunos autores nombran análisis especulativo.⁹ Luego, una más exhaustiva que permitiera ubicar los “núcleos de sentido” cuya presencia, o frecuencia de aparición pudieran significar algo para el objetivo de nuestra investigación. Así se identificaron los “temas ejes” y se clasificaron en categorías. Se procuró que todos los aspectos del material pudieran acomodarse sin esfuerzo en alguna de las categorías, aunque estas no son completamente excluyentes entre sí, siendo hasta cierto punto, interdependientes. La asociación entre estas fuentes de BO y las puntuaciones de las escalas del cuestionario de Maslach, se realizó empleando el test de *ji cuadrada*. Se obtuvo el coeficiente de correlación de *Spearman*, para describir la asociación entre las diferentes escalas. Usando un análisis logístico multinomial, se calcularon las razones de momios (OR) como una medida de asociación. Se consideró significativo un valor probabilístico de 0.01, debido a las múltiples comparaciones. En todos los casos se utilizó el análisis de dos colas. Para el análisis, se empleó el programa SPSS, *Statistics* para Windows® versión 17 (SPSS®, Inc., Chicago, IL, USA, 2008).

▷ RESULTADOS

De ochocientos quince cuestionarios entregados, 181 se colectaron de las urnas estratégicamente ubicadas en el Hospital, 634 no fueron regresados y 10 fueron anulados, porque no fueron contestados. Un total de 171 cuestionarios fue analizado. Ciento veintiocho fueron respondidos por mujeres y 43 por hombres. La edad estuvo en un rango entre los 22 a 75 años (la media de edad fue de 37 años, con una desviación estándar (DS) 9.2). Información demográfica relevante se muestra en la **Tabla 1**.

En una encuesta posterior, los miembros del personal dieron las siguientes razones para no participar en el estudio: haber participado en evaluaciones de BO anteriores, sin ver resultados o cambios en el ambiente laboral, temor a ser identificado, no tener tiempo o interés y no haberse enterado del cuestionario.

Del análisis cualitativo de las dos preguntas abiertas, se obtuvieron los datos que a continuación se presentan. Para la pregunta uno, “reporte de los problemas que identifica en su área de trabajo, como causantes o desencadenantes de un mal funcionamiento o de estrés”, los participantes reportaron 385 fuentes causantes de BO, mismos que pudieron agruparse en ocho categorías. La **Tabla 2** muestra las categorías y subcategorías encontradas. Derivado de esta información, se observó que las fuentes más frecuentes de BO fueron la percepción de un ambiente laboral desagradable (17.6%), seguido de sobrecarga de trabajo (16.6%) y dificultades en la organización y distribución de funciones (14.2%).

Entre el personal médico, las áreas que percibieron más fuentes de desgaste fueron aquellos que trabajaban en Cirugía, Enfermería, Radio-oncología, los residentes médicos y Anestesia.

Para la pregunta dos, “percepción del profesional de la influencia que la presión del trabajo ejerce, sobre la calidad de la asistencia prestada”, los participantes identificaron:

1. *Sobrecarga laboral*, que conduce a cubrir cantidad vs calidad, expone a un deterioro en la relación con el paciente y produce cansancio físico y emocional (17%).
2. *Ambiente laboral difícil*, que genera cansancio físico y emocional, inasistencia, sensación de presión y persecución, un ambiente laboral sofocante, desmotivación, hostilidad e indiferencia (18%).
3. *Falta de compromiso laboral*, que refleja falta de respeto al trabajo de los compañeros, deterioro en la atención del paciente, disminución del rendimiento y hostilidad (13%).

Tabla 1.
Información demográfica de los participantes.

	n	%
Género		
Masculino	43	25
Femenino	128	75
Edad (años)		
20-30	44	26
31-40	77	45
41-50	40	23
>51	10	6
Estado civil		
Soltero	59	35
Casado	102	60
Separado	10	6
Turno laboral		
Matutino	135	79
Vespertino	13	8
Nocturno	21	12
Fin de semana y días festivos	2	1
Área de trabajo		
Cirugía	23	14
Oncología médica	5	3
Radio-oncología	7	4
Hemato-oncología	8	5
Servicios de apoyo	40	23
Enfermería y equipo paramédico	88	52
Actividad laboral		
Equipo médico	32	19
Residente	21	12
Enfermera	88	52
Técnico	30	18
Antigüedad profesional (años)		
1-3	35	21
4-6	28	16
7-9	17	10
> 10	91	53
Antigüedad en el puesto (años)		
1-3	66	39
4-6	30	18
7-9	19	11
> 10	56	33
Otro trabajo además del INCan		
Sí	53	31
No	118	69

INCan, Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 2.

Categorías y subcategorías derivadas de la pregunta uno, "reporte de los problemas que identifica en su área de trabajo, como causantes o desencadenantes de un mal funcionamiento o de estrés".

SOBRECARGA LABORAL	AMBIENTE LABORAL	COMPROMISO LABORAL	ORGANIZACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Sobrepoblación • Ingresos y egresos • Necesidad de cubrir dos funciones al mismo tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Favoritismo • Pacientes demandantes • Pobre comunicación: Compañeros y autoridades • Acoso laboral • Presión entre compañeros • Abuso de autoridad • Divisionismo • Falta de respeto • Falta de disciplina 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso con la institución • Respeto al trabajo • Cumplimiento de funciones • Falta de interés • Negligencia • Poco compromiso de la autoridad • Ausentismo laboral • Honestidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Logística • Unificación de criterios • Prevención de riesgos • Prestaciones • Interrelación • Burocracia • Manejo de funciones
IMPACTO EMOCIONAL	ESTÍMULO	RECURSOS MATERIAL	RECURSOS HUMANOS
<ul style="list-style-type: none"> • Convalecencia del paciente • Fallecimientos • Estados críticos • Falta de apoyo psicológico para el personal 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de interés de la autoridad • Poco apoyo a la investigación • Cursos de capacitación • Bloqueo al crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Salario • Espacios físicos • Material de trabajo • Equipo obsoleto • Áreas verdes • Limpieza • Mantenimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacidades • Personal capacitado • Suplencias • Ausentismo

4. *Problemas de organización*, que provocan cansancio físico y emocional, atraso en el desempeño, incremento en la probabilidad de cometer errores y bajo rendimiento (14%).
5. *Impacto emocional*, que se manifiesta como hostilidad, estrés, incertidumbre, ansiedad, desmotivación, indiferencia y problemas familiares (6%).
6. *Falta de recursos*, que se refleja en atraso en el desempeño, enojo y ausentismo (24%).

El análisis cuantitativo (univariado) de la asociación entre las posibles fuentes de BO, y las puntuaciones obtenidas en el inventario de *burnout* de Maslach para las dimensiones de CE, DP y RP, se muestran en las **Tablas 3 a 5**, respectivamente. Fuentes de BO que no se mostraron en estas tablas fueron el número de pacientes tratados a la semana, el número de días de descanso y el tipo de actividad, ya que no se asociaron con ningún resultado.

Factores potencialmente asociados con BO se incluyeron en un análisis multivariado. Estimadores de los modelos finales para las tres escalas del inventario *burnout* de Maslach, obtenidos por medio de la regresión logística multinomial se enlistan en la **Tabla 6**.

Se corrió el coeficiente de correlación de *Spearman* (*Spearman Rho* no-paramétrica), considerando el grupo completo. Este se corrió con las tres dimensiones de BO y las variables continuas. Sólo la edad presentó una

correlación estadísticamente significativa con los ítems uno, dos, tres y 11 (valor de correlación $p < 0.0001$, 0.005, 0.005 y 0.005, respectivamente).

▷ DISCUSIÓN

En México como en otros países, los pacientes y sus familiares esperan recibir atención médica acompañada de una mayor calidad asistencial. Las administraciones y las autoridades en salud, políticas y organizaciones, tienen como objetivo fundamental no sólo esta asistencia de buena calidad, sino el control de los gastos y el aumento de la productividad. Sin embargo, no es posible conciliar estas metas sin conocer las condiciones de trabajo de los miembros del equipo de salud.¹⁰

En este estudio, definimos potenciales fuentes de BO en profesionales de la salud, que trabajan en una de las instituciones oncológicas más importantes de México. Se describe la edad, horas de trabajo a la semana y el turno laboral, como las tres fuentes más importantes de BO. Este trabajo como pocos, evalúa un rango amplio de profesionales de la salud que incluye diferentes subespecialidades oncológicas y no sólo enfermería. Se usó el test de *ji cuadrada* y la regresión logística multinomial, para demostrar la asociación entre los diferentes factores de desgaste y las puntuaciones de BO. Esta aproximación permite un mayor entendimiento de las posibles fuentes de BO.

Tabla 3.

Asociación entre factores y puntuación de la escala de desgaste emocional.

CARACTERÍSTICAS	DESGASTE EMOCIONAL						
	BAJO		MEDIO		ALTO		
Género	n	%	n	%	n	%	p
Masculino	27	63	6	14	10	23	0.445
Femenino	89	70	20	16	19	15	
Edad (años)							
20-30	27	61	7	16	10	23	0.764
31-40	52	68	11	14	14	18	
41-50	29	73	7	18	4	10	
> 51	8	80	1	10	1	10	
Área de trabajo							
Cirugía	14	61	5	22	4	17	0.537
Oncología médica	3	60	0	0	2	40	
Radio-oncología	4	57	2	29	1	14	
Hemato-oncología	5	63	0	0	3	38	
Servicios de apoyo	30	75	4	10	6	15	
Enfermería y equipo paramédico	60	68	15	17	13	15	
Actividad laboral							
Equipo médico	22	69	5	16	5	16	0.559
Residente	11	52	4	19	6	29	
Enfermera	60	68	15	17	13	15	
Técnico	23	77	2	7	5	17	
Turno laboral							
Matutino	92	68	19	14	24	18	0.884
Vespertino	9	69	2	15	2	15	
Nocturno	13	62	5	24	3	14	
Fin de semana y días festivos	2	100	0	0	0	0	
Horas de trabajo a la semana							
< 30	4	50	3	38	1	13	0.033
30-40	91	71	21	16	16	13	
41-80	17	59	2	7	10	35	
> 81	4	67	0	0	2	33	

Un error potencial de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra. En el INCAN están registrados 1 400 profesionales de la salud, este estudio describe los resultados de 171 cuestionarios respondidos, lo que representa sólo el 12.2% de la población, lo cual podría ser una muestra no representativa. Las razones dadas por el personal para no participar en el estudio, indican una actitud negativa a

responder los cuestionarios. Esta descrito que el desarrollo de actitudes de apatía y cinismo, así como un menor compromiso en el trabajo pueden estar relacionados con la experiencia del BO.¹¹ Por lo tanto, podemos especular que aquellos que respondieron los cuestionarios, podrían ser los miembros del personal con puntuaciones inferiores de BO en el INCAN.

Tabla 4.

Asociación entre factores y puntuación de la escala de despersonalización.

CARACTERÍSTICAS	DESPERSONALIZACIÓN						
	BAJO		MEDIO		ALTO		
Género	n	%	n	%	n	%	p
Masculino	23	54	13	30	7	16	0.842
Femenino	74	58	33	26	21	16	
Edad (años)							
20-30	26	59	7	16	11	25	0.103
31-40	45	58	19	25	13	17	
41-50	22	55	15	38	3	8	
> 51	4	40	5	50	1	10	
Área de trabajo							
Cirugía	13	57	4	17	6	26	0.533
Oncología médica	3	60	0	0	2	40	
Radio-oncología	3	43	2	29	2	29	
Hemato-oncología	4	50	3	38	1	13	
Servicios de apoyo	24	60	13	33	3	8	
Enfermería y equipo paramédico	54	57	24	27	14	16	
Actividad laboral							
Equipo médico	20	63	8	25	4	13	0.432
Residente	9	43	5	24	7	33	
Enfermera	50	57	24	27	14	16	
Técnico	18	60	9	30	3	10	
Turno laboral							
Matutino	75	56	37	27	23	17	0.123
Vespertino	7	54	5	39	1	8	
Nocturno	15	71	2	10	4	19	
Fin de semana y días festivos	0	0	2	100	0	0	
Horas de trabajo a la semana							
< 30	1	13	5	63	2	25	0.021
30-40	81	63	29	23	18	14	
41-80	11	38	10	35	8	28	
> 81	4	67	2	33	0	0	

Las variables que los participantes reportan como posibles fuentes de BO, son consistentes con lo reportado en la literatura médica.^{12,13} No obstante, el análisis cualitativo no demuestra estadísticamente su relación con el BO.

Existe un estudio realizado con enfermeras del INCan, en el que se encuentran importantes variables sociales e institucionales relacionadas con las escalas del

inventario de *burnout* de Maslach. La edad fue significativa para la RP ($p < 0.002$), tener hijos se asoció con CE ($p < 0.04$), área de trabajo con DP ($p < 0.005$) y sobrecarga y turno largo de trabajo con CE ($p < 0.0008$ y $p < 0.02$, respectivamente).¹⁴

El presente estudio corrobora lo descrito por Flórez-Lozano¹⁵ en cuanto a la falta de identificación del personal

Tabla 5.

Asociación entre factores y puntuación de la escala de realización personal.

CARACTERÍSTICAS	REALIZACIÓN PERSONAL						
	BAJO		MEDIO		ALTO		
Género	n	%	n	%	n	%	p
Masculino	4	9	6	14	33	77	0.953
Femenino	14	11	17	13	97	76	
Edad (años)							
20-30	4	9	4	9	36	82	0.414
31-40	7	9	15	20	55	71	
41-50	5	13	4	10	31	78	
> 51	2	20	0	0	8	80	
Área de trabajo							
Cirugía	1	4	1	4	21	91	0.377
Oncología médica	0	0	2	40	3	60	
Radio-oncología	0	0	2	29	5	71	
Hemato-oncología	2	25	1	13	5	63	
Servicios de apoyo	5	13	4	10	31	78	
Enfermería y equipo paramédico	10	11	13	15	65	76	
Actividad laboral							
Equipo médico	2	6	3	9	27	84	0.753
Residente	1	5	3	14	17	81	
Enfermera	10	11	13	15	65	74	
Técnico	5	17	4	13	21	70	
Turno laboral							
Matutino	8	6	17	13	110	82	0.001
Vespertino	2	15	1	8	10	77	
Nocturno	7	33	5	24	9	43	
Fin de semana y días festivos	1	50	0	0	1	50	
Horas de trabajo a la semana							
< 30	2	25	1	13	5	63	0.374
30-40	15	12	16	13	97	76	
41-80	1	3	6	21	22	76	
> 81	0	0	0	0	6	100	

con la institución, lo que se manifiesta en ausentismo, falta de respeto al trabajo de los compañeros, deterioro en la atención del paciente, disminución del rendimiento y hostilidad.

Si bien, los resultados no muestran una alta incidencia de desgaste como se observa en la mayoría de las investigaciones al respecto, cabe señalar, que más del 50% de los participantes tuvieron una antigüedad laboral y profesional mayor de siete años, presentándose los

niveles más altos de desgaste en los participantes con menor edad, menor antigüedad profesional y menor antigüedad en el cargo. Estas observaciones son compatibles con lo descrito por Martínez-López,¹⁶ quien señala que en los primeros años del ejercicio profesional y durante el proceso de adaptación, un individuo es más vulnerable al BO, al tratar de equilibrar las expectativas idealistas ante un contexto real de recompensas personales, profesionales y económicas. Se ha documentado que ante la

Tabla 6.

Factores asociados con las escalas del inventario de *burnout* de Maslach, de acuerdo a las estimaciones obtenidas por la regresión logística multinomial.

		<i>p</i>	OR (95% CI)
Desgaste emocional		Modelo <0.0001	
Puntuación baja	Edad	-	1
	Horas de trabajo por semana	-	1
Puntuación media	Edad	0.590	0.991
	Horas de trabajo por semana	0.056	0.565
Puntuación alta	Edad	<0.0001	0.933
	Horas de trabajo por semana	0.070	1.622
Despersonalización		Modelo <0.0001	
Puntuación baja	Edad	-	1
Puntuación media	Edad	<0.0001	0.984
Puntuación alta	Edad	<0.0001	0.967
Realización personal		Modelo <0.0001	
Puntuación baja	Turno matutino	-	1
Puntuación media	Turno matutino	0.079	2.125
Puntuación alta	Turno matutino	<0.0001	13.750

OR, razón de momios; 95% IC, intervalo de confianza del 95%.

evolución del concepto de enfermedad y el rol del médico y la medicina, el afrontamiento de la muerte y el sufrimiento como evento estresante varía con la edad y la experiencia laboral, siendo los médicos de mayor edad y experiencia, los que logran sobrellevar mejor el sufrimiento y la muerte de los pacientes. Por lo tanto, los resultados de este estudio coinciden con los de Olivar¹⁷ y Manzano,¹⁸ en que la edad y la experiencia laboral se tornan en factores protectores frente al desgaste profesional.

A diferencia de otras investigaciones, en éste estudio se utilizó la edad como una variable continua, debido a que su asociación con el CE y la DP presentó un importante efecto de dosis-respuesta. Considerar esto, nos permitirá definir acciones específicas para proteger a jóvenes enfermeras y médicos vulnerables al BO. Ejemplos de estas acciones podrían incluir apoyo tutorial, para los jóvenes profesionales de la salud y quizá una crítica evaluación del clásico sistema jerárquico de enseñanza de los médicos residentes, que en ocasiones es notablemente severo.

La mayoría de los estudios publicados, no describen una relación entre la jornada de trabajo y la presencia de BO. El presente encontró que los trabajadores en el turno matutino tienen un mayor sentido de realización

personal, que los del turno de la noche y días festivos. El turno nocturno en muchas ocasiones, implica una actividad aislada. Por la noche, los miembros del equipo dedican la mayoría de su tiempo a labores de atención, y no tienen fácil acceso a actividades como enseñanza, educación continua o investigación, que han probado ser fuentes de motivación y estímulo en la promoción de un sentido de satisfacción personal.¹⁹ Por lo tanto, se recomienda a las autoridades administrativas y de recursos humanos la promoción de programas, que motiven y estimulen a los miembros del personal en los turnos nocturno y días festivos.

Como afirman Maslach and Leiter,²⁰ un paso fundamental en el manejo y prevención del BO es no verlo como un problema de individuos, sino de organizaciones. Es evidente, que el peso de los factores institucionales es mayor en el desarrollo del síndrome que los factores personales. El planteamiento de soluciones debe ser multidimensional, en forma personal, preparando a los miembros del equipo en el reconocimiento y afrontamiento del estrés, el manejo de conflictos propios de la actividad profesional, facilitar el encuentro entre profesionales con actividades orientadas al grupo, de modo que se facilite la comunicación y la participación en la

organización. Es necesario propiciar foros donde los involucrados en los problemas institucionales reflexionen, debatan, prevengan, formen y busquen soluciones, que ayuden a generar un sentido de pertenencia a un grupo y participación activa, ya que esto a su vez ayuda a sustentar la autovaloración y la autoestima, necesarias para el ajuste psicológico y funcionamiento laboral.²⁰

Es recomendable desde la institución, diseñar adecuadamente los puestos de trabajo, dejar claras las responsabilidades de cada trabajador para evitar la sobrecarga de labores en un solo miembro del equipo, realizar manuales de procedimientos, evitar cambios frecuentes del personal, ya que esto reduce las relaciones interpersonales en el sistema, establecer funciones cooperativas, atender a la necesidad de cursos de entrenamiento, desarrollar equipos de supervisión, establecer estándares de desempeño y sistemas de reconocimiento y recompensa, que faciliten la autorrealización en el trabajo.

Esto permitirá sostener valores en la institución evitando los dobles mensajes, y desde luego ofrecer apoyo a las personas afectadas de manera empática, asumiendo a la organización como responsable de su cuidado. Tal vez, este apoyo y evaluación continua deba llevarse a cabo por empresas externas, impidiendo que el personal se viva señalado o amenazado en su privacidad por los miembros de su propia institución.

Si bien el tema está lejos de ser agotado, resulta evidente la necesidad de mayor investigación para el manejo del síndrome y su impacto, así como el desarrollo de instrumentos psicométricos. Al igual que Gutiérrez y Martínez¹⁴ consideramos importante señalar, que el concepto del BO debe ser revisado y la estructura de sus tres dimensiones reconsiderada. Encontramos que la escala de desgaste emocional es el indicador más sensible de BO, tiene la mayor variabilidad y la más alta asociación con las variables explicativas. Es posible que el sentido de realización personal sea una autoevaluación del desarrollo laboral, y no necesariamente se encuentre asociado con una realidad laboral. El trabajador puede sentirse insatisfecho con su desarrollo profesional, independientemente de su estado emocional resultante de determinadas condiciones de trabajo, y no como parece, en la DP y el CE, que están estrechamente relacionadas con el malestar personal.

Tal vez una sugerencia importante para el esclarecimiento de factores adicionales, que pueden estar ocultos o detrás del BO, sea agregar escalas dirigidas a la detección de aspectos de depresión, personalidad y otras variables sociales y psicológicas. Es necesario conocer a fondo variables como el estrés laboral, la satisfacción laboral, motivación, organización y estructura del trabajo, e identificar factores que pueden modificarse y que influyen en la elevada prevalencia del síndrome de desgaste. Los cambios en estos últimos implicarían una mejora,

no sólo de la calidad de vida y el desempeño de los profesionales, sino también en una atención esmerada y de calidad a pacientes y familiares. Siempre hay que tener en mente, que el objetivo es la humanización, crear una cultura de diálogo, apoyo, un sentido de pertenencia a una organización que fomente la creatividad y el desarrollo y no que favorezca simplemente factores económicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Luis F. Oñate-Ocaña, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico y preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Carrasco D. El Burnout del médico puede ser causa de incapacidad absoluta. La Firma, Economía de la Salud. Mayo-Junio 2003; 8:126-127 [online]. Disponible en <http://www.economiadelasalud.com/Ediciones/07/07pdf/07Firma.pdf>
2. WHO. The World Health Report 2000. Health Systems: Improving performance 2000 [online] Disponible en: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
3. Freudenberger HJ. Staff Burnout. J Soc Iss 1974;30:159-165.
4. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. J Occupational Behaviour 1981;2:99-113.
5. Molina S, García P, González A. Prevalencia del desgaste emocional y psicor morbilidad en médicos de atención primaria de un área sanitaria de Madrid. Aten Primaria 2003;31:564-574.
6. Moreno JB, Bustos R, Matallana A, et al. La evaluación del Burnout. Problemas y Alternativas: Validación del CBB. Rev de Psicología del Trabajo y las Organizaciones 1997;13:185-207.
7. Oliver C, Pastor JC, Aragonese A, et al. Una teoría y una medida del estrés laboral asistencial. Colegio Oficial de Psicólogos [II Congreso Oficial de Psicólogos]. Psicología y Salud 1990;V.
8. Moreno JB, Rodríguez CR, Escobar RE. La Evaluación del Burnout Profesional. Factorialización del MBI-GS, un análisis preliminar. Ansiedad y Estrés 2001;7:69-78.
9. Woods Peter. La escuela por dentro. La etnografía en la investigación educativa. España: Paidós; 1998: 220p
10. Blades DS, Ferguson G, Richardson HC, et al. A study of junior doctors to investigate the factors that influence career decisions. Br J Gen Pract 2000;17:246-250.
11. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. Journal of Occupational Behaviour 1981;2:99-113.
12. Ramírez AJ, Gram J, Richards MA. Burnout and psychiatric disorders among cancer clinicians. J Cancer 1995;71:1263-1269.
13. Unfeld EG, Zitzelsberger L, Coristine M, et al. Job stress and job satisfaction of cancer care workers. Psycho-oncology 2005;14:61-69.
14. Gutiérrez M, Martínez S. Burnout en enfermeras oncológicas mexicanas. Salud de los trabajadores 2006;14:19-30.
15. Flórez Lozano JA. Síndrome de estar quemado. Barcelona, España. Edika Med. 1994. 581-590.
16. Martínez LC, López SG. Características del síndrome de Burnout en un grupo de enfermeras mexicanas. Archivos en Medicina Familiar 2005;7:6-9.
17. Olivar C. Factores relacionados con la satisfacción laboral y el desgaste profesional en los médicos de atención primaria de Asturias. Atención Primaria 1999;24:352-359.
18. Manzano G, Ramos F. Profesionales con alto riesgo de padecer Burnout, enfermeras y secretarías. Síndrome de Burnout. Un tipo de estrés laboral. En: Uriah G, De Lille F. Medicina del dolor y paliativa. Ed Corinter. 2003. 601-609.
19. Escribà AV, Mass PR, Cárdenas E M, Burguete RD, Fernández SR. Work related stress factors and the psychological well-being of hospital nurses. Rev Enfermería 2000;23:506-511.
20. Maslach C, Leiter MP. The Truth about Burnout. How Organizations Cause Personal Stress and What to do About It. Jossey-Bass Publishers: San Francisco. McCall S. Chemical dependent health professionals. Western J Med 2001;174:50-54.

Radioterapia pélvica y quimioterapia simultánea en cáncer cervicouterino

Pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy in cervix cancer

Daniel Romero-Tejeda,¹ Sheyla Manuela del Carmen García-Pinzón,¹ Román Almeida-Trinidad,² Lorenzo Pacheco-Bautista,³ José Ubaldo Simón Ortiz-López,⁴ Gisela Sánchez-Domínguez.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: Evaluar la supervivencia, tolerancia y toxicidad con radioterapia pélvica sola vs radioterapia y quimioterapia simultánea más braquiterapia (HDR vs LDR), en pacientes con cáncer cervicouterino (CCU).

Material y Métodos: Es un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron 118 pacientes candidatas a tratamiento radical con radioterapia, de marzo de 2005 a octubre de 2011. Se evaluó el beneficio de la terapia combinada. En todas las pacientes se ofreció braquiterapia de alta o baja tasa de dosis.

Resultados: La sobrevida global fue del 82%. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre

▷ ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study was to clarify outcome for concurrent chemoradiation in cervix cancer and evaluate the survival in patients treated with brachytherapy.

Material and methods: This is a retrospective analysis of 118 patients treated with definitive chemoradiation or radiotherapy alone between march 2006 to 2011. All patients were treated with external beam radiation and brachytherapy and we analyze the survival between groups using a Kaplan Meier method.

Results: The overall survival was 82%. There was no significant difference between chemoradiation vs radiation alone for overall survival $p=0.952$, compared to HDR, low dose rate

1 Adscrito al Servicio de Oncología, Departamento de Oncología Médica. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr Juan Graham Casassus". Villahermosa, Tabasco, México.

2 Adscrito al Servicio de Oncología, Departamento de Braquiterapia. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr Juan Graham Casassus". Villahermosa, Tabasco, México.

3 Adscrito al Servicio de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr Juan Graham Casassus". Villahermosa, Tabasco, México.

4 Adscrito al Servicio de Calidad. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr Juan Graham Casassus". Villahermosa, Tabasco, México.

5 Adscrita a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. División de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

Correspondencia: Dr. Daniel Romero Tejeda. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casassus". Carretera a la Isla Km 1+300. Col. Miguel Hidalgo. C.P. 86126. Villahermosa, Tabasco, México. Teléfono: 993 310 03 00, ext 75293. Celular: 9931325748. Correo electrónico: rotd720818@yahoo.com

terapia combinada *vs* radioterapia sola ($p=0.952$). La toxicidad es similar entre ambos grupos, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en supervivencia entre HDR *vs* LDR.

Conclusiones: La quimiorradioterapia es un tratamiento bien tolerado en pacientes con carcinoma cervicouterino. La supervivencia libre de enfermedad fue mejor para el grupo sometido a terapia combinada.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, quimiorradioterapia simultánea, radioterapia radical, braquiterapia, México.

brachytherapy was similar in overall survival $p=0.556$. The complications were similar in both groups.

Conclusions: *Chemoradiation is feasible and well tolerated in patients with cervix cancer. In our study we did not find differences in overall survival, the disease free survival was better for the combined treatment.*

Keywords: *Cervix cancer, concurrent chemoradiation, radical radiotherapy, brachytherapy, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

Desde una perspectiva mundial, el cáncer cervicouterino (CCU) sigue siendo una de las principales causas de muerte, representa la tercera neoplasia más frecuente en mujeres, con un estimado de casos nuevos en 2008 de 529 000, llegando a causar la muerte en 275 000. De estas, el 88% ocurrieron en países en vías de desarrollo: África 53 000 casos, América Latina Caribe 31 400 casos y 159 800 casos en Asia.¹ El panorama en nuestro país es muy variable, con una gran mayoría de casos que son diagnosticados en etapas localmente avanzadas, lo cual conlleva a utilizar tratamientos más agresivos. Aunado a esto, se conoce un comportamiento biológico neoplásico diferente por regiones. Berumen y colaboradores han reportado una mayor persistencia de variantes de virus del papiloma humano (HPV) 16, en mujeres jóvenes mexicanas, que parece tener un potencial más oncogénico comparado con el europeo. Esto coincide con una mayor incidencia de cáncer, en poblaciones infectadas por esta variante.²

El tratamiento tradicional del CCU ha sido la cirugía o la radioterapia, en ciertas situaciones la combinación de ambas. Para casos localmente avanzados en los cuales existe riesgo de enfermedad extrauterina (etapas IIB a IVA), la radioterapia es el tratamiento primordial. Sin embargo, el porcentaje de curación disminuye en etapas avanzadas y con tumores voluminosos.³

Otra estrategia ha sido la adición de quimioterapia concomitantemente a radioterapia, debido a que el cisplatino ha sido reportado como la droga más activa por su papel radiosensibilizador, han surgido una gran diversidad de estudios con la finalidad de probar estos

resultados.⁴ Dos meta-análisis han confirmado el beneficio terapéutico de quimiorradioterapia, e incluso se describe como terapia estándar en casos localmente avanzados.^{5,6} Otros estudios aleatorizados han demostrado que la quimiorradioterapia simultánea, basada en cisplatino y 5-fluorouracilo (5FU) mejora significativamente la supervivencia, aunado a una toxicidad baja de efectos adversos en pacientes con CCU localmente avanzado.⁷ Desde 1999 y 2000, cuatro estudios aleatorizados han examinado el papel de la quimiorradioterapia *vs* radioterapia sola, o hidroxurea en el tratamiento de CCU localmente avanzado (etapas IB2-IVA). En cada uno de estos estudios, el tratamiento combinado consistió en la adición de cisplatino con o sin 5FU y fue comparado con radioterapia sola con o sin hidroxurea. Los resultados de estos estudios son consistentes para un beneficio en el grupo combinado, se demostró un riesgo relativo de muerte de 0.54 a 0.74 para los grupos de quimiorradioterapia, comparado con radioterapia sola.⁸⁻¹⁰ Recientemente, un estudio ha demostrado que la combinación de quimiorradioterapia pélvica 45Gy más cisplatino, y cuatro fracciones de 6G y de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), representa un esquema efectivo y tolerable para pacientes en etapas IB2 y II.¹¹ Los resultados comparativos entre braquiterapia de baja y alta tasa de dosis son similares en etapas I y II, aunque una revisión reciente, reporta un menor control local y menor periodo libre de enfermedad en etapas III tratadas con HDR. Ahora bien, la probabilidad a cinco años de complicaciones intestinales y urinarias fue similar entre ambas terapias, mientras que las complicaciones rectales fueron mayores en el grupo sometido a baja tasa de dosis (LDR).¹² Otro estudio demostró resultados

similares en sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y control pélvico a tres años entre LDR y HDR en etapas IIB y IIIB, siendo las fallas a distancia el principal problema, sugiriendo a la quimioterapia como estándar para evitar esta situación.¹³ En este estudio, analizaremos los resultados obtenidos en pacientes sometidas a quimiorradioterapia *vs* radioterapia sola más braquiterapia LDR o HDR. Se analizará el beneficio en sobrevida, tolerancia y toxicidad de estos tratamientos en cada grupo de estudio.

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron los expedientes de 118 pacientes con diagnóstico de CCU comprobado histopatológicamente, con un seguimiento de siete a 67 meses, candidatas a radioterapia radical en nuestro Hospital, durante el periodo comprendido entre marzo de 2005 a octubre de 2011. Se incluyeron todas aquellas pacientes de cualquier edad, con biopsia confirmatoria y que fueron estadificadas de acuerdo a la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), tras una revisión clínica por palpación ginecoorrectal, empleo de cistoscopia y rectoscopia bajo sedación. Se registró en cada caso, el volumen tumoral e histología documentada previa al protocolo de manejo, así como su hemoglobina inicial. Como criterio de exclusión se consideró el haber recibido radioterapia posoperatoria o quimioterapia neoadyuvante, y todas aquellas pacientes que por alguna razón médica, no pudieron recibir braquiterapia intracavitaria. Se incluyeron todas las etapas IB1, IB2, IIA, IIB y IIIB epidermoide o adenocarcinoma, que tuvieran un estado clínico, hematológico y escala funcional adecuada, para recibir radioterapia radical y/o quimioterapia simultánea. En todas las pacientes se realizó una tomografía como estudio de rutina para descartar enfermedad retroperitoneal, antes de iniciar el protocolo de tratamiento. En el **Tabla 1** se muestran las características del grupo estudiado.

Se registró de cada caso la edad, histología, grado de diferenciación, etapa, dosis de radioterapia pélvica, dosis y fraccionamiento de braquiterapia empleada, morbilidad rectal y vesical aguda y tardía, de acuerdo a los criterios emitidos por la RTOG-EORTC,¹⁴ así como la toxicidad hematológica, de acuerdo a los criterios de la OMS. Se registró la toxicidad tardía a nivel vesical y rectal, durante el seguimiento posterior al tratamiento radical. De igual manera, se revisó la presencia de persistencia tumoral y/o respuesta completa tras el manejo radical. En aquellos casos donde se documentó recurrencia y/o metástasis, se registró el sitio de la misma. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 15, la supervivencia

Tabla 1.
Características de la población estudiada.

Número de pacientes	118
Edad (Promedio)	47 (Rango 24-84)
HISTOLOGÍA	
Epidermoide	89
Adenocarcinoma	29
TAMAÑO TUMORAL	
Menor a 5 cm	46
Mayor a 5 cm	72
ETAPA	
IB1	5
IB2	20
IIA	11
IIB	57
IIIB	25
TRATAMIENTO	
Quimiorradioterapia	80
Radioterapia sola	38

fue determinada desde el momento de haber iniciado el tratamiento hasta la muerte o hasta la última visita médica. Se calculó la supervivencia en cada grupo, utilizándose el método de Kaplan-Meier. Se usó el método Log-rango para comparar ambos tratamientos.

TRATAMIENTO

El tratamiento consistió en radioterapia pélvica con acelerador lineal (VARIAN IX®) haces de 6MV y 18MV, previa simulación virtual (simulador TAC GE modelo Hi Speed®), en posición de decúbito dorsal con cuatro campos dosis de 50Gy en 25 fracciones, y planeación 3D en sistema eclipse versión 6.1. Los volúmenes de irradiación para la radioterapia externa fueron el tumor primario y ganglios pélvicos regionales, el límite superior fue colocado en el borde superior de L4-L5 y el límite inferior se modificó en cada paciente, de acuerdo al tamaño y extensión tumoral a nivel vaginal. De acuerdo al plan dosimétrico, se seleccionó la distribución isodósica adecuada para la cobertura óptima de los volúmenes de irradiación y dosis permisibles, en órganos de riesgo.

De acuerdo a la valoración médica, se incluyeron pacientes que fueran candidatas a quimioterapia con cisplatino semanal, dosis de 60 mg/m² de superficie corporal (SC) y/o cisplatino-gemcitabine 60 mg/m² SC y 125 mg m² SC,

respectivamente y un número minoritario sólo gemcitabine, dosis de 125 mg/m² SC. Una vez finalizada la teleterapia pélvica y quimioterapia simultánea, se programaron para recibir braquiterapia con HDR (sistema gammamed HDR) o LDR (Cs 137), de acuerdo a sus condiciones clínicas, geometría vaginal y criterios establecidos por la *American Brachytherapy Society* (ABS) para ambas modalidades.^{15,16} Se ofreció una dosis de 30Gy a puntos A de Manchester, una sola inserción en el caso de LDR y dos esquemas de fraccionamiento para HDR. Tres fracciones de 7.5Gy o cuatro fracciones de 5.2Gy, cada una como se indica en el **Tabla 2**.

▷ RESULTADOS

La mediana de seguimiento fue de 29.3 meses (rango de siete a 67 meses). Hasta el momento del análisis, se obtuvo un seguimiento en 117 pacientes, de las cuales 82 se encontraban vivas sin enfermedad (59 del grupo combinado y 23 del grupo de radioterapia sola), 14 pacientes vivas con enfermedad, 21 defunciones por enfermedad y sólo una paciente se perdió durante las visitas médicas. Durante el seguimiento se documentaron 32 (26.9%) recurrencias en total en el grupo estudiado, 20 pacientes en el grupo combinado y 12 en el grupo con radioterapia sola. Documentamos 10 pacientes con recurrencia cervical local y regional a nivel pélvico, ocho de ellas en el grupo combinado, seis pacientes a nivel pulmonar siendo tres en el grupo combinado, seis se presentaron a nivel retroperitoneal, cuatro de ellas del grupo combinado, 10 pacientes presentaron metástasis a nivel óseo, cerebral y ganglionar, cinco de ellas del grupo combinado. En relación a las recurrencias descritas, nueve se presentaron en pacientes con histología adenocarcinoma y el resto, en carcinomas epidermoides. Se registraron un total de cinco persistencias tumorales, todas con dimensiones mayores a 5 cm y del grupo combinado, tres pacientes en etapas IIB y dos en etapas IIIB. Encontramos un número mayor de recurrencias en pacientes en etapa IIIB, siendo el retroperitoneo y la pelvis, los sitios más frecuentes de presentación. En cuanto a la toxicidad hematológica grado tres, se documentaron un total de tres pacientes, siendo dos de ellas del grupo con quimioterapia combinada cisplatino/gemcitabine y la otra tratada con gemcitabine sola. Treinta y ocho pacientes del grupo combinado presentaron toxicidad grado uno y ocho pacientes grado dos. En cuanto a la presencia de morbilidad rectal aguda, en el grupo estudiado se presentaron 26 pacientes (21.8%) con proctitis grado dos y siete pacientes (5.9%) con cistitis grado dos, hasta el final del seguimiento. Se documentó un número mayor de pacientes con proctitis en el grupo con terapia combinada, mientras

Tabla 2.
Tratamientos en el grupo estudiado.

Esquema de tratamiento	n
QUIMIOTERAPIA	
Cisplatino semanal	61
Cisplatino-gemcitabine	14
Gemcitabine solo	5
BRAQUITERAPIA	
Baja tasa de dosis LDR	40
Alta tasa de dosis HDR	78
FRACCIONAMIENTO	
Alta tasa de dosis	
3 fracciones	53
4 fracciones	25

que la cistitis se presentó en número similar en ambos grupos. Utilizando el análisis de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia del grupo estudiado, encontramos una supervivencia global de 82% a los 60 meses de seguimiento como se muestra en la **Figura 1**.

Utilizando una prueba Log-rango para comparar ambas modalidades terapéuticas, encontramos una discreta mejor sobrevida a 60 meses para el grupo combinado *vs* radioterapia sola, 83.8% *vs* 78.9, respectivamente (**Figura 2**). No obstante, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.977$).

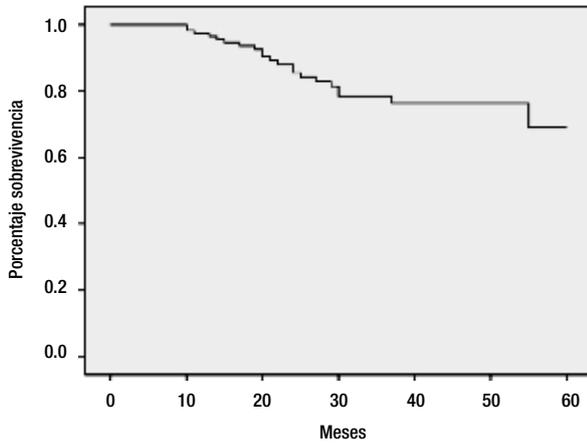
De igual manera y utilizando la misma metodología, la supervivencia entre ambas modalidades de braquiterapia demostró una discreta mejor supervivencia a los 60 meses para HDR Ir 192 *vs* LDR Cs 137, 85.9% *vs* 75.6%, respectivamente. Sin embargo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.534$) (**Figura 3**).

En relación a la histología, encontramos una supervivencia estimada a los 60 meses de 85.4% *vs* 72.4% para epidermoide y adenocarcinoma, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.162$). La supervivencia libre de enfermedad fue mejor para el grupo combinado a los 60 meses de seguimiento, 75% *vs* 68.4%, con un valor de $p=0.506$.

▷ DISCUSIÓN

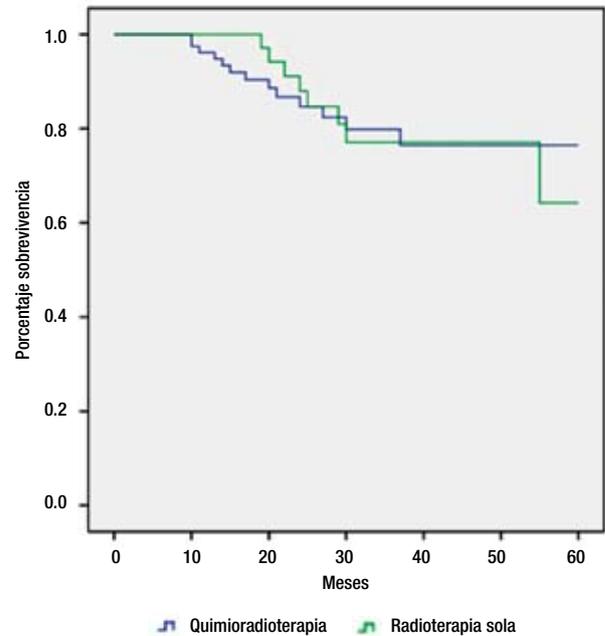
Esta revisión de carácter retrospectiva confirma que la utilización simultánea de cisplatino semanal más radioterapia pélvica, ofrece resultados similares en toxicidad y tolerancia adecuada en pacientes en etapas localmente avanzadas, siendo mínimos los efectos adversos relacionados a la combinación terapéutica. No encontramos en

Figura 1.
Supervivencia global.



ningún caso, la necesidad de interrupción del tratamiento por toxicidad intestinal ni hematológica. Aunque no encontramos diferencia estadísticamente significativa en supervivencia entre ambos grupos, debido a las características propias del estudio, podemos observar una mejor supervivencia a los 60 meses en el grupo combinado, lo que nos sugiere realizar un estudio prospectivo y con muestras homogéneas de pacientes. Un mayor número de fallas a distancia se documentaron en el grupo de terapia combinada, siendo el retroperitoneo y el pulmón, los sitios con mayor afectación. Esta situación sugiere el revalorar la inclusión retroperitoneal como opción de tratamiento en pacientes de alto riesgo, tal y como lo han demostrado los resultados del estudio fase III llevado a cabo por el RTOG 79-20, en donde la irradiación electiva paraaórtica reduce la recurrencia extra pélvica y mejora la sobrevida.¹⁷ Otros estudios, en los cuales se han utilizado los campos extendidos en etapas localmente avanzadas o en casos con actividad retroperitoneal, han demostrado una tolerancia adecuada con toxicidad aceptable. Sin embargo, la adición de quimioterapia a dicha modalidad incrementa sustancialmente la toxicidad, y dependerá del esquema quimioterápico elegido y de la técnica de irradiación empleada.^{18,19} De igual manera es importante hacer notar, que la adición de la quimioterapia no elimina el riesgo de recurrencia paraaórtica y exhibe una posibilidad de diseminación secundaria a un reducido control pélvico de la enfermedad. En esta serie presentamos un número mayor de pacientes sometidos a terapia combinada, no nos es posible hacer una comparativa entre los esquemas de cisplatino semanal *vs* cisplatino-gemcitabine, debido al número reducido de casos sometidos a dicho

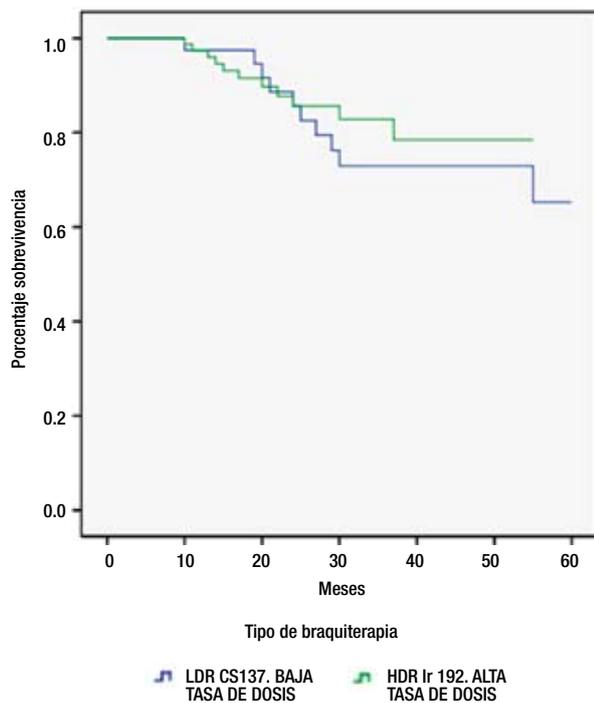
Figura 2.
Supervivencia por tipo de tratamiento.



esquema, el grado de toxicidad por estos esquemas deberá evaluarse en otro estudio. El número de pacientes con complicaciones tardías es similar en ambos grupos, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en sobrevida entre ambos esquemas de braquiterapia. Este estudio es limitado por haber sido retrospectivo, no obstante, los datos de la toxicidad y la evolución de cada paciente fueron registrados durante el curso de ambos tratamientos, por lo cual se pudo hacer un seguimiento estrecho e incluso prevenir la toxicidad esperable por ambas modalidades. Cairns y colaboradores en una serie retrospectiva, reportan una tolerancia adecuada de pacientes con quimiorradiación presentando una limitada toxicidad hematológica y gastrointestinal, con dosis semanales a base de cisplatino semanal dosis de 40 mg/m² SC, por lo cual consideramos que puede ser un esquema adecuado para nuestra población.²⁰ Recientemente en un meta-análisis que incluyó 18 estudios de 11 países, se demostró con clara evidencia la mejoría de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes en diferentes etapas. Se concluyó que la adición de quimioterapia al tratamiento radical con radioterapia, ofrece beneficio en todas las etapas de CCU, de igual manera se menciona una posible línea de investigación para esquemas de quimioterapia sin cisplatino, que pudieran tener mayor impacto y ofrecer beneficios adicionales. Se

Figura 3.

Supervivencia por tipo de braquiterapia.



propone y sugiere realizar estudios prospectivos y controlados con diferentes drogas, para probar esta aseveración. Se describe de igual manera un beneficio mayor, en relación al control local y regional. Sin embargo, uno de los cuestionamientos es el beneficio limitado relacionado al riesgo de enfermedad a distancia.²¹

► CONCLUSIONES

Existe suficiente evidencia de una tolerancia adecuada y toxicidad aceptable, de la quimiorradioterapia pélvica en pacientes con CCU localmente avanzado. Este estudio confirma lo anterior y nos hace pensar sobre un diseño en un futuro próximo, de un protocolo prospectivo en grupos homogéneos de nuestra población para confirmar el beneficio demostrado en supervivencia, del esquema cisplatino semanal más radioterapia y braquiterapia de HDR.

AGRADECIMIENTOS

Al personal médico, asistencial y técnico del Hospital de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casassus”, Villahermosa, Tabasco. A nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide Burden of cancer in 2008 GLOBOCAN 2008 Int J Cancer 2010;127:2893-2917.
2. Berumen J, Ordonez RM, Lazcano E, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer. J Natl Can Inst 2001;93:1325-1330.
3. Perez C, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, et al. Analysis of recurrences after irradiation of carcinoma of the uterine cervix International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1980;6:1426-1427.
4. Pearcey RG, Mohamed IG, Hanson J. Treatment of high risk cervical cancer. N Eng J Med 1999;341:695-696.
5. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358:781-786.
6. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer meta-analysis. Clin Oncol 2002;14:203-212.
7. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy vs pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology Group (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22:872-880.
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1999;17:1339-1348.
9. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153.
10. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-1143.
11. Refaat T, Elsaid A, Lotfy N, et al. Concomitant chemoradiotherapy with high dose rate brachytherapy as a definitive treatment modality for locally advanced cervical cancer. Alexandria Journal of Medicine 2011;47:15-24.
12. Ferrigno R, Nishimoto I, Ribeiro dos Santos Novaes PE, et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1108-1116.
13. Lertasanguansichai P, Lertbutsayanukul Ch, Shotelersuk K, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:1424-1431.
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for research and treatment of cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-1346.
15. Nag S, Chao C, Erickson B, et al. The American Brachytherapy society recommendations for low dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:33-48.
16. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American brachytherapy society recommendations for high dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:201-211.
17. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stage IIB and bulky IIB and IIA cervical carcinomas. Ten year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 1995;274:387-393.
18. Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, et al. Extended field radiation and cisplatin for stage IIB and IIIB cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1997;67:203-207.
19. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:1015-1023.
20. Cairns M, Harry V, Sarkar TK, et al. Treatment of advanced cervical cancer: a population-based study. European Journal of Cancer Care 2008;18:565-568.
21. American Society of Clinical Oncology. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. J Clin Oncol 2008;26:5802-5812.

Pegfilgrastim frente a la neutropenia

Pegfilgrastim: facing neutropenia

Eduardo Téllez-Bernal,¹ Stephanie Verónica Müller-Grohmann,² Karla Amalia Negrete-Esperón,² María de Jesús González-Blanco,² Gerardo González-Anaya,³ Francisco Herrera-Calderón,³ Juan Manuel Reyes-Cardoso,⁴ Juan Carlos Cruz-López,¹ José Manuel Aguilar-Priego,⁵ Edith Téllez-Herrera,² Saúl Abraham Mendoza.³

▷ RESUMEN

Introducción: Antes de la llegada de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) era común que al administrar esquemas mielosupresores, se presentara un efecto adverso temible: la neutropenia. Por ello, al tratar una neoplasia tan importante como el cáncer de mama, con esquemas a base de taxanos y antraciclinas, se hizo imperativo el uso de fármacos que eviten o disminuyan su severidad.

Objetivo: Observar el beneficio obtenido con pegfilgrastim como profilaxis primaria, en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con esquemas potencialmente neutropénicos, conociendo el impacto y la frecuencia con que se presenta la neutropenia a lo largo del tratamiento.

Métodos: Se incluyeron 32 pacientes del Hospital ISSSTEP con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, con rango de edad entre 33 y 70 años. Ingresaron pacientes candidatas a cualquiera de los siguientes esquemas: docetaxel 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m² o 100 mg/m² combinado con doxorubicina 50 mg/m²,

▷ ABSTRACT

Introduction: Prior to the arrival of colony stimulating factors it was frequent that by administering myelosuppressing regimes a terrible adverse effect would appear: that is neutropenia. Therefore, when treating such an important neoplasia as is breast cancer with agents like taxanes and anthracyclines, the use of these factors becomes imperative to avoid neutropenia or diminish its severity.

Objective: To observe the benefit attained with pegfilgrastim as primary prophylaxis in patients with breast cancer treated with potentially neutropenic regimes and to recognize its impact on the frequency and severity of neutropenia during treatment.

Methods: Thirty-two patients were included from the Hospital ISSSTEP with pathological diagnosis of breast cancer, and ages ranging from 33 to 70 years. Patients received the following schemes: docetaxel 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m² or 100 mg/m² combined with doxorubicin 50 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² with cyclophosphamide 500 mg/m² and fluorouracil 500mg/m², doxorubicin 60 mg/m² combined with cyclophosphamide 600 mg/m². They received at least four chemotherapy cycles, had ECOG 0 – 2 and a life expectancy higher than 3 months. We requested blood tests on day 7th and 21st.

1 Servicio de Oncología Médica del Hospital ISSSTEP. Puebla, México.

2 Departamento de Investigación del Hospital ISSSTEP. Puebla, México.

3 Unidad Médica Oncológica. Puebla, México.

4 Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital ISSSTEP. Puebla, México.

5 Hospital Ángeles de Puebla. Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Eduardo Téllez Bernal. Diagonal Díaz Ordaz # 3906, Col. Anzures. C.P. 72530. Puebla, Puebla. Teléfono: 011 52 (222) 2 37 98 80. Fax: 011 52 (222) 2 44 67 06 o 2 44 15 31. Correo electrónico: umoetb@yahoo.com

doxorubicina 50 mg/m² con ciclofosfamida 500 mg/m² y fluorouracilo 500 mg/m², doxorubicina 60 mg/m² combinada con ciclofosfamida 600 mg/m² y que mínimo recibieran cuatro ciclos de quimioterapia, tuvieran ECOG 0-2 y una expectativa de vida mayor a tres meses. Se evaluó la biometría hemática de cada paciente a los siete y 21 días.

Resultados: Sólo ocurrieron tres casos de neutropenia (dos grado I y una grado II), ningún paciente cursó con neutropenia febril o fue hospitalizado por infección.

Conclusión: El uso de pegfilgrastim disminuye el riesgo de sufrir neutropenia y sus complicaciones, cuando ésta se presenta, reduce su severidad.

Palabras clave: Pegfilgrastim, factor de crecimiento de colonias de granulocitos, neutropenia, México.

Results: Only three cases of neutropenia were present (two cases of grade I neutropenia and one case grade II). No patient was hospitalized during the treatment due to infection or had febrile neutropenia.

Conclusion: The use of pegfilgrastim decreases the risk of neutropenia and its complications.

Keywords: Pegfilgrastim, granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Existen esquemas de quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama, que resultan mielosupresores y cuyo empleo conlleva a un efecto adverso muy común, la neutropenia. Entre los fármacos que conforman dichos esquemas y que son utilizados de manera cotidiana, contamos con las antraciclinas como base, y taxanos como monodroga, en especial el docetaxel (Tabla 1).¹

Actualmente para combatir dicho efecto adverso (neutropenia), se cuenta con un factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) pegilado, conocido como pegfilgrastim. Su uso puede revertir esta neutropenia a través de una reducción en la severidad de la misma, o incluso evitar su aparición a lo largo del tratamiento de la quimioterapia, si es usado como profilaxis primaria, como se mostrará más adelante.

El fármaco predecesor del pegfilgrastim es el filgrastim, el cual surgió hace más de una década. Una de las más importantes funciones de este FEC-G recombinante humano, es la promoción del desarrollo de neutrófilos, cuando ejerce su acción sobre células progenitoras de colonias formadoras de granulocitos en la médula ósea. El pegfilgrastim funciona como ligando del receptor de factor de crecimiento, ubicado en la superficie de células hematopoyéticas progenitoras.²

Se debe mencionar que el filgrastim es una proteína que es producida por *E. coli* recombinante,³ la cual no se encuentra pegilada, haciendo la pequeña gran diferencia

con el pegfilgrastim. Se destaca entonces la gran importancia que tienen las moléculas PEG, las cuales protegen a la proteína recombinante de su degradación enzimática. Además, la inyección subcutánea de los conjugados PEG de alto peso molecular es absorbida de manera lenta. Las moléculas PEG a su vez retardan la depuración renal del FEC-G,⁴ lo cual trae como consecuencia, niveles altos del fármaco que son conservados justo en el momento que se requiere, es decir, durante la neutropenia. Otro beneficio que se rescata de este mismo fármaco, es que una vez recuperado el nivel de neutrófilos y el fármaco ha cumplido su función, la concentración del mismo ya se ha reducido.

El pegfilgrastim a comparación del filgrastim, tiene una vida media prolongada y esto es gracias a la pegilación. De hecho, algunos autores han denominado este fármaco como la promesa cumplida de la pegilación,⁵ debido a que permite su administración en dosis única.

Tanto el filgrastim como el pegfilgrastim son aplicados en el intervalo posquimioterápico por vía subcutánea, aunque en diferente manera, ya que el primero requiere de una administración diaria durante once días, mientras que el segundo requiere de una administración única. De cualquier manera ambos se administran para cumplir dos objetivos: 1) superar el nadir neutropénico y 2) lograr recuperar la cifra de neutrófilos.⁶

Muchas pacientes se benefician con el uso del FEC-G, así lo demuestra el estudio llevado por Green y colaboradores en 2003, quienes realizaron un estudio

Tabla 1.

Tipos de quimioterapia aplicados.

	Total de pacientes (%) n= 2.112	Mama n= 971	LNH n= 325	CPCNP n= 265	CPCP n= 76	Ovario n= 161	EH n= 46	Otro n= 268
AGENTE								
Platino	616 (29)	19 (2)	10 (3)	225 (85)	64 (84)	125 (78)	1 (2)	172 (64)
Taxano	916 (43)	472 (49)	2 (1)	202 (76)	9 (12)	117 (73)	0 (0)	114 (43)
Antraciclina	1.223 (58)	851 (88)	262 (81)	1 (<1)	2 (3)	22 (14)	45 (98)	40 (15)
Agente alquilante	1.205 (57)	832 (86)	296 (91)	1 (<1)	2 (3)	4 (2)	46 (100)	24 (9)
Topoisomerasa I	43 (2)	1 (<1)	0 (0)	2 (1)	19 (25)	9 (6)	0 (0)	12 (4)
Topoisomerasa II	93 (4)	0 (0)	14 (4)	5 (2)	50 (66)	0 (0)	1 (2)	23 (9)
Alcaloide	342 (16)	5 (1)	275 (85)	4 (2)	2 (3)	0 (0)	45 (98)	11 (4)
Antimetabolito	336 (16)	134 (14)	40 (12)	58 (22)	1 (1)	6 (4)	0 (0)	97 (36)
Antibiótico antineoplásico	49 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (96)	3 (1)
Otro	480 (23)	74 (8)	296 (91)	16 (6)	1 (1)	11 (7)	6 (13)	76 (28)
ESQUEMA								
Platino/Taxano	373 (18)	11 (1)	1 (<1)	181 (68)	4 (5)	113 (70)	0 (0)	63 (24)
Platino/ Topoisomerasa II	68 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	50 (66)	0 (0)	0 (0)	14 (5)
Antraciclina/ Agente alquilante	372 (18)	362 (37)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	6 (2)
Taxano/ Antraciclina/ Alquilante	346 (16)	346 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antraciclina/ Alquilante/ Alcaloide	246	0 (0)	243 (75)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Alquilante/ Antibiótico antineoplásico/ Alcaloide	45 (2)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (96)	0 (0)
Platino/ antimetabolito	106 (5)	6 (<1)	0 (0)	37 (14)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	60 (22)

Modificado de Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic Events in Community Practices Reduced by First and Subsequent Cycle Pegfilgrastim Use. *The Oncologist* 2007;12:484-494.1
LNH, Linfoma no Hodgkin; CPCNP, cáncer pulmonar de células no pequeñas; CPCP, cáncer de pulmón de células pequeñas; EH, enfermedad de Hodgkin.

aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con cáncer de mama, aplicándoles el siguiente esquema: doxorubicina (60 mg/m²) y docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas, durante cuatro ciclos, con un seguimiento ya sea de una dosis única subcutánea de 6 mg de pegfilgrastim a las 24 horas de la aplicación de quimioterapia, en cada uno de los ciclos, o de una dosis diaria de 5 mg/Kg vía subcutánea de filgrastim (11 inyecciones por ciclo).

El uso de este esquema de quimioterapia, sin el apoyo de FEC- G, generalmente causa en promedio cuatro

días de neutropenia severa (grado IV), pero este estudio mostró que la duración promedio de neutropenia grado IV fue de 1.8 y 1.6 días, para los grupos que recibieron pegfilgrastim y filgrastim, respectivamente. Este estudio a su vez muestra que el pegfilgrastim tiene una eficacia equiparable al filgrastim. También el pegfilgrastim demostró una menor incidencia de neutropenia febril, durante el tratamiento completo en comparación con filgrastim (13% vs 20%).⁷

El otro estudio clínico de relevancia es el realizado por Holmes y colaboradores, quienes iniciaron un

estudio multicéntrico utilizando el mismo esquema (doxorubicina combinado con docetaxel) y administrando tras éste, filgrastim o pegfilgrastim, con la peculiaridad de haber calculado la dosis de pegfilgrastim a $100 \mu\text{g}/\text{Kg}$, a diferencia de la dosis estándar usada por Green de 6 mg. Este estudio destacó que la aplicación única de pegfilgrastim tuvo la misma eficacia, que un promedio de 11 dosis de filgrastim. Además se encontró una importante diferencia, entre la duración de la neutropenia grado IV durante los ciclos dos a cuatro (0.7, 0.6 y 0.9 para pegfilgrastim, y 1.1, 1.2 y 1.3 días para filgrastim) y sólo el 9% de los pacientes, que recibieron pegfilgrastim presentaron neutropenia febril en comparación con el 18% del brazo, que recibió filgrastim.⁸

También debemos destacar la relevancia, que tienen las indicaciones del pegfilgrastim en pacientes con cáncer de mama, debido a que este fármaco puede ser aplicado como profilaxis primaria, cuando la administración del FEC-G se realiza a partir del segundo día de cada ciclo de quimioterapia, desde el primero y durante todos los ciclos de tratamiento, y como profilaxis secundaria cuando el uso de FEC se administra para todos los ciclos subsecuentes de quimioterapia, después de un evento de neutropenia febril.⁹

De manera resumida, se enfatiza que el beneficio clínico es observado cuando se utiliza alguno de los FEC-G, ya sea filgrastim o pegfilgrastim, pues ambos tienen una eficacia semejante, reduciendo el tiempo de duración de la neutropenia grado IV y disminuyendo el riesgo de sufrir neutropenia entre ciclos. Igualmente, cuando ocurre un episodio de neutropenia febril es menos probable que se presente cuando se administra pegfilgrastim que filgrastim.

Algunos autores han cuestionado el intervalo de 24 horas, para la aplicación de pegfilgrastim como profilaxis primaria. Incluso Kaufman y colaboradores realizaron un estudio fase II, en el cual evalúan la administración de pegfilgrastim, el mismo día de la quimioterapia, con el esquema taxano ciclofosfamida y a las 24 horas de su aplicación, en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas y avanzadas. Este estudio revalida la importancia de la ventana de 24 horas, entre la aplicación de la quimioterapia y el pegfilgrastim. La aplicación simultánea de la quimioterapia y el pegfilgrastim demostró una disminución de la eficacia para reducir la duración de la neutropenia severa, asociándose con un mayor porcentaje de eventos de neutropenia febril (10% vs 3% durante el primer ciclo, 15% vs 5% durante todo el tratamiento).¹⁰

Balducci apoya la profilaxis primaria, describiéndola como una acción proactiva en contraste con el uso reactivo (profilaxis secundaria) de FEC-G, en respuesta a neutropenia severa.¹¹

▷ MÉTODOS

Actualmente, el pegfilgrastim se está utilizando como herramienta en la profilaxis primaria de neutropenia inducida por quimioterapia, principalmente utilizando esquemas específicos para cáncer de mama –la neoplasia más frecuente en mujeres–, tales como: docetaxel monodroga, docetaxel combinado con doxorubicina, doxorubicina con ciclofosfamida y fluorouracilo y doxorubicina combinada con ciclofosfamida. Teniendo en cuenta que dichos esquemas son mielosupresores, y sabiendo que provocan neutropenia, se decidió realizar un estudio clínico fase II para determinar la eficacia del pegfilgrastim. Se trata de un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado, de acceso expandido de pegfilgrastim, en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia a base de taxanos y antraciclinas.

Se consideró neutropenia, el hallar una cuenta de neutrófilos por debajo de $2\,000 \text{ células}/\text{mm}^3$. Los grados de neutropenia se clasificaron en base a los datos ofrecidos por la Escala Modificada de Toxicidad Común NCI (O5 DIC 95), la cual señala los siguientes grados:

- Grado 0, neutrófilos mayor de $2\,000 \text{ células}/\text{mm}^3$.
- Grado I, neutrófilos entre $1\,900 - 1\,500 \text{ células}/\text{mm}^3$.
- Grado II, neutrófilos entre $1\,400 - 1\,000 \text{ células}/\text{mm}^3$.
- Grado III, neutrófilos entre $900 - 500 \text{ células}/\text{mm}^3$.
- Grado IV, neutrófilos menor a $500 \text{ células}/\text{mm}^3$.

La fuente de donde se obtuvieron las pacientes incluidas, fue el Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado de Puebla (ISSSTEP), el cual cuenta con una Unidad de Oncología, que ingresó a 32 pacientes de acuerdo a los siguientes criterios:

Pacientes con el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, candidatas a cualquiera de los siguientes esquemas:

- Docetaxel monodroga a la dosis de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- Docetaxel $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ o $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ combinado con doxorubicina $50 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- Doxorubicina $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ con ciclofosfamida $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ y fluorouracilo $500 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- Doxorubicina $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ combinada con ciclofosfamida $600 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Para quienes se tenía planeado un mínimo de cuatro ciclos de quimioterapia, con un ECOG 0-2 y una expectativa de vida mayor de tres meses. La edad límite fue entre 18 y 70 años. Debían tener una buena función medular, hepática y renal.

Fueron excluidas pacientes que hubieran recibido previamente FEC-G 21 días previos a su ingreso, aplasia medular, con proceso infeccioso activo o estar tomando antibióticos siete días antes del inicio del tratamiento y que presentaran alguna comorbilidad en descontrol,

Tabla 2.

Características generales de las pacientes al inicio del estudio.

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)
Media	47.91	65.06	154.58
Desviación típica	8.626	13.242	5.247
Mínimo	33	47	144
Máximo	70	113	166
Número total de pacientes	32		

como diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otros. Así, como aquellas pacientes que hubieran recibido radioterapia en dos o tres de los siguientes sitios anatómicos: pelvis, tórax y huesos largos.

Hay que recalcar, que todas las pacientes al momento de su ingreso firmaron el consentimiento informado, tenían un excelente estado general, medido por el grado de desempeño ECOG 0-2, sin alteración alguna en la función medular, hepática y renal.

Este estudio nos permitió evaluar la biometría hemática, a los siete días de aplicado el tratamiento y a los 21 días, en pacientes con cáncer de mama que utilizan esquemas tipo FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) O FEC (fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida) y docetaxel a dosis mayores de 75 mg/m² cada 21 días. Esto con la finalidad de conocer el grado de protección ofrecida por este medicamento.

La descripción de las pacientes se resume en la **Tabla 2**.

El esquema de tratamiento más usado fue doxorubicina y ciclofosfamida en un total de 12 casos, seguido por docetaxel monodroga con 10 casos. El esquema menos utilizado fue docetaxel combinado con doxorubicina, el cual se utilizó en dos de los casos. El número de ciclos administrados a cada paciente fue el siguiente: a 18 pacientes se aplicaron cuatro ciclos de quimioterapia y a 13 pacientes se le administraron un total de seis ciclos. Solamente a una paciente se le aplicó cinco ciclos de tratamiento.

▷ RESULTADOS

Es importante mencionar que todas las pacientes recibieron más de cuatro ciclos y se les administró pegfilgrastim desde el primero, esto tuvo un gran impacto en la neutropenia, pues sólo tuvimos tres casos de ésta evaluada en los días siete y 21 (**Tabla 3**), siendo grado I o II. Dichas neutropenias no ocurrieron en el primer ciclo, sino en los subsecuentes (**Tabla 4**). Ninguna de las pacientes cursó con neutropenia febril, ni fue hospitalizada por

Tabla 3.

Incidencia y grado de neutropenia en pacientes evaluados el séptimo día de cada ciclo.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin neutropenia > 2 000 neutrófilos	29	90.6
Grado I (1 500 – 1 900)	2	6.3
Grado II (1 000 – 1 400)	1	3.1
Total	32	100.0

Tabla 4.

Ciclo en el cual se presentó el episodio de neutropenia.

Ciclo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ciclo 2	1	3.1
Ciclo 4	1	3.1
Ciclo 6	1	3.1
Sin neutropenia	29	90.6
Total	32	100.0

presentar algún proceso infeccioso. La relación entre esquema y presencia de neutropenia se presenta la **Tabla 5**.

▷ DISCUSIÓN

Se debe tener en cuenta, que la mielosupresión es diferente según el agente antineoplásico utilizado, también es cierto que la combinación de antineoplásicos predispone más a sufrir un episodio de neutropenia severa, lo cual se hace aún más destacable, cuando se le compara con regímenes monodroga. Sin embargo, en este estudio la mayor incidencia de neutropenia ocurrió cuando se dio tratamiento con monoterapia a base de docetaxel. Es de resaltar, que aunque se dieron eventos de neutropenia, el 90% de las pacientes no cursó con dicho evento adverso y en los casos en los cuales ocurrió esta complicación, los episodios fueron de bajo grado gracias al uso de pegfilgrastim. Nadie cursó con neutropenia febril y no hubo necesidad de internar alguna paciente, por haber presentado una infección. A lo largo de este estudio, se pudo ver que la neutropenia se puede presentar en cualquier ciclo de quimioterapia, aún con el uso de pegfilgrastim como profilaxis primaria. También es rescatable comentar (aunque en nuestro estudio sólo se incluyeron individuos bajo administración de pegfilgrastim como profilaxis primaria), que aquellas pacientes que inicialmente no recibieron pegfilgrastim, pueden beneficiarse cuando este fármaco es utilizado como profilaxis secundaria.

Tabla 5.

Relación entre el esquema usado y la presencia o ausencia de neutropenia.

Episodio	Esquema	Frecuencia	Porcentaje (%)
Neutropenia	Docetaxel monodroga	3	9.4
Sin neutropenia	Otros esquemas	29	90.6
Total	----	32	100.0

Con este estudio se apoya el uso de pegfilgrastim como profilaxis primaria, ante el uso de esquemas que de antemano se conoce que causarán neutropenia. Podemos dejar de depender de medidas antes usadas, para favorecer la mejor tolerancia del paciente a su tratamiento, como lo eran la reducción de la dosis de fármacos o el aplazamiento

en la aplicación de la quimioterapia, para esperar a que se recuperara la cuenta de neutrófilos.

Una de las principales limitaciones de este estudio recae en el número de la población muestra, probablemente se requiera una mayor cantidad de pacientes, para sacar conclusiones más concretas y aplicables a la población en general.

Un punto desfavorable que debemos señalar es el costo del pegfilgrastim, de esta forma el factor económico juega un papel muy importante ante las bondades ofrecidas por el uso de FEC-G pegilado, siendo quizá un obstáculo para poderse utilizar en muchas pacientes y evitarles un episodio de neutropenia.

Hay que tomar en cuenta, que también existen factores de riesgo que predisponen a un paciente a

Tabla 6.

Factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril.

ASCO 2006 ¹⁵	EORTC 2006 ¹⁶	NCCN 2006 ¹⁷	ESMO 2005 ¹⁸
Factores clínicos relacionados con complicaciones al desarrollar neutropenia prolongada: -Edad >65 años -Bajo índice de desempeño -Episodios previos de neutropenia febril -Radioterapia esquema combinado de quimioterapia -Citopenias secundarias a invasión medular por parte del tumor -Desnutrición -Heridas abiertas o infecciones presentes -Etapa clínica avanzada -Otras comorbilidades severas	Alto riesgo: -Edad > 65 años Riesgo potencial: -Etapa clínica avanzada -Esquema con altas dosis o completas de quimioterapia -Antecedentes de neutropenia febril -Bajo índice de desempeño o desnutrición -Sin apoyo de FEC-G -Sin antibióticos profilácticos -Sexo femenino -Hemoglobina <12gr/dl -Hepatopatía, nefropatía, enfermedad cardiovascular o LNH asociados	Asociados al tratamiento: -Antecedentes de neutropenia con esquemas similares de quimioterapia, esquema con dosis intensidad > 80%, neutropenia o linfocitopenia preexistente quimioterapia previa, radioterapia previa o actual, la cual comprenda medula ósea -Asociados al paciente: -Edad > 65 años, sexo femenino, bajo índice de desempeño (ECOG <2), desnutrición inmunocompromiso -Asociados a cáncer: -Afección de la medula ósea, etapa clínica avanzada o sin tratamiento, cáncer de pulmón Condiciones asociadas a riesgo de infección severa: -Heridas abiertas, infección activa Comorbilidades: EPOC, enfermedad cardiovascular, hepatopatía, diabetes, bajos niveles de hemoglobina	Situaciones especiales: -Reserva medular baja relacionada con Radioterapia con afección de > 20% de medula ósea -Virus de inmunodeficiencia humana -Bajo índice de desempeño -Quimioterapia en presencia de infección activa

Modificado de Gridelli C, Aapro MS, Barni S, et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: Results of an expert panel. Crit Rev Oncol Hematol 2007;63:53-64.

LNH, linfoma no Hodgkin; ECOG, escala de desempeño del Grupo Cooperativo Oncológico del Este; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 7.

Tabla comparativa de estudios realizados en cáncer de mama aplicando pegfilgrastim.

Referencia	Esquema	FEC-G	Riesgo de neutropenia relacionado con el esquema utilizado	Profilaxis primaria vs profilaxis secundaria	Neutropenia (%)	Neutropenia febril (%)
Green, <i>et al.</i> ⁷	Doxorrubicina 60 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ²	Pegfilgrastim Filgrastim	Alto	No	No	10 (13)
Holmes, <i>et al.</i> ⁸	Doxorrubicina 60 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ²	Pegfilgrastim Filgrastim	Alto	Si, a favor de profilaxis primaria	No,	4 (9) 27 (18)
Romieu, <i>et al.</i> ¹⁴ Nota: Pacientes > 65 años	FEC-100 Fluorouracilo 500 mg/m ² Epirubicina 100 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ²	Pegfilgrastim	Alto	Profilaxis primaria	23 (77)	4 (13)
				Profilaxis secundaria	21 (72)	5 (17)
Vogel, <i>et al.</i> ¹³	Docetaxel 100 mg/m ²	Pegfilgrastim Placebo	Alto	No	No	6 (1) 78 (17)

desarrollar neutropenia febril, evento definido por la ASCO¹² como: la presencia de una temperatura de 38.5°C o mayor, mantenida por más de una hora, que se desarrolla de manera concomitante con una neutropenia absoluta, reflejada por una cifra de menos de 500 células/mm³. La **Tabla 6** nos enseña como las diversas organizaciones mundiales reconocen las condiciones, que pueden predisponer a un evento de neutropenia. A partir de esto, podemos introducir la clasificación del riesgo de neutropenia febril, teniendo como antecedentes: en primer lugar, saber que se está utilizando un esquema mielotóxico y en segundo lugar, valorando los factores de riesgo que nuestro propio paciente presenta.

El riesgo de neutropenia febril se clasifica en tres niveles: bajo (menor al 10%), intermedio (10% a 20%) y alto (mayor de 20%). Vogel y colaboradores realizaron un estudio reciente fase III aleatorizado, doble ciego, controlado vs placebo, para determinar si las pacientes con un riesgo contemplado del 10% a 20% de neutropenia febril se verían beneficiados con el apoyo de pegfilgrastim.¹³ En este estudio, 928 pacientes recibieron docetaxel (100 mg/m²) tres semanas. Este ensayo amplió la percepción que teníamos sobre la aplicación de profilaxis primaria, en pacientes con todo tipo de riesgo, incluso en las de menor grado. Los resultados arrojados mostraron que aquellas pacientes que recibieron pegfilgrastim, en menor porcentaje desarrollaron neutropenia febril (1%) en comparación a pacientes que recibieron placebo (17%),

asimismo esto se vio reflejado en la necesidad de hospitalizar a las pacientes, pues se dio un número menor de las mismas, en pacientes que recibieron pegfilgrastim (1% vs 14%). En definitiva, se vio que el uso de FEC-G otorga beneficio clínico evidente a pacientes con riesgo moderado de neutropenia febril. En la **Tabla 7** se presenta la comparación de diversos estudios, en los cuales el tratamiento de cáncer de mama (con diferentes esquemas) se asoció a la administración de pegfilgrastim, mostrando el riesgo de neutropenia asociada al esquema, el tipo de profilaxis (FEC-G) que se aplicó y el beneficio obtenido ante la neutropenia y neutropenia febril.¹⁴

Finalmente es necesario enfatizar que la implementación del pegfilgrastim, tiene fundamentos y lineamientos que fueron creados para el óptimo uso del mismo. No sólo la gran diversidad de estudios realizados en el campo de los FEC-G han evidenciado los bioefectos de éstos, sino también los beneficios clínicos que aportan, al reducir el número y la gravedad de los eventos neutropénicos. La información proveniente de estos trabajos ha contribuido a la formación de guías, cuyo principal objetivo es hacer buen uso de esta herramienta farmacológica. La actualización y mejora de las mismas, conforme a nuevos datos son reveladas a la luz pública, ofreciendo a la comunidad médica una serie de conceptos vigentes, que ayudan a homogenizar y optimizar nuestra práctica diaria. Entre las guías más importantes se encuentran las expedidas por: la ASCO,¹⁵ la EORTC,¹⁶ la NCCN¹⁷ y la ESMO.¹⁸

Tabla 8.

Tabla de comparación entre las guías principales sobre el uso de FEC-G.

Uso	ASCO15 2006	EORTC16 2006	NCCN17 2006	ESMO18 2005
Profilaxis primaria	Para pacientes con riesgo de neutropenia febril > 20% En circunstancias especiales	Para pacientes con riesgo de neutropenia febril > 20% Considerarse cuando el riesgo del paciente es 10-20% (intención del tratamiento)	Para pacientes con riesgo de neutropenia febril > 20% Considerarse cuando el riesgo del paciente es 10-20%	Para pacientes con riesgo de neutropenia febril > 40%
Profilaxis secundaria	Considerar la intención del tratamiento. Para esquemas de dosis densas los FEC-G están recomendados. En quienes presentaron una complicación de neutropenia posterior al primer ciclo de quimioterapia (en el cual no se aplicó FEC-G) y un retraso o reducción de dosis complementaria los beneficios del tratamiento	Considerar la administración de FEC-G	Considerar la administración de FEC-G	Considerar la administración de FEC-G en circunstancias especiales: una infección en ciclos subsecuentes podría ser peligrosa o disminución de la dosis por debajo del límite, o su retraso

Modificado de Gridelli C, Aapro MS, Barni S, et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: Results of an expert panel. Crit Rev Oncol Hematol 2007;63:53-64.

Los tres pilares principales de estas guías para la consideración del empleo de FEC-G son:

- 1) Características del paciente, es decir, los factores de riesgo que presenta.
- 2) El tratamiento de quimioterapia recomendado. Se debe preferir el uso de esquemas, si están disponibles, con menor riesgo de neutropenia febril, que no necesiten el apoyo de FEC-G, siempre y cuando tengan la misma eficacia de un tratamiento con mayor mielotoxicidad.
- 3) La intención del tratamiento. Ya sea con fines curativos, extender la vida del paciente, control sintomático o paliativo.¹⁵

Es importante comentar que los ensayos que han comprobado la eficacia de la quimioterapia de dosis densa, las guías del ASCO recomiendan el uso de profilaxis primaria con FEC-G. Como reflexión se presenta la **Tabla 8**, la cual resume las guías principales del uso del FEC-G.

Una vez elegido el esquema y habiendo valorado los factores de riesgo inherentes al paciente, nos avocamos a deducir cuál podría ser el riesgo de neutropenia de dicho caso. Si obtenemos como resultado de lo anterior, un riesgo mayor al 20% para el desarrollo de neutropenia febril, entonces se requerirá la aplicación de profilaxis primaria. Dicha profilaxis se indica para casos, en los que la intención del tratamiento es curativa, con motivo de prolongar la sobrevida, la calidad de vida o para un manejo

sintomático. En lo que se refiere a un tratamiento paliativo, la NCCN define que el uso del FEC-G es razonable, pero también se deben considerar otras alternativas como el uso de quimioterapia con menor mielotoxicidad o la disminución de dosis, entre otros.

Para pacientes que presentan un riesgo intermedio es buena opción, pero también debe tenerse en cuenta otro tratamiento con menor riesgo de toxicidad. Y finalmente en los pacientes con riesgo bajo, la profilaxis primaria no se recomienda, salvo en pacientes que por alguna causa se encuentren en riesgo de consecuencias severas a neutropenia febril.

Todas las guías coinciden en que la aplicación de FEC-G debe proporcionarse durante las primeras 24 a 72 horas posteriores a la quimioterapia, en el caso especial del pegfilgrastim, en las primeras 24 horas, ya sea de manera individualizada (100 µg/Kg) o en dosis estándar de 6 mg. La profilaxis secundaria con FEC-G debe considerarse en pacientes que en un inicio no cumplen con criterios para recibir profilaxis primaria, y sin embargo presentaron algún evento neutropénico durante su tratamiento.¹²

▷ CONCLUSIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más estudiadas a nivel mundial. El espectro de esquemas utilizado para tratarla es muy diverso, por lo que se debe conocer, comprender y reflexionar que no todos los

esquemas de tratamiento representan un riesgo potencial para generar eventos neutropénicos. Para muchos pacientes, el uso de FEC-G principalmente como profilaxis primaria posee un gran valor para tolerar de manera adecuada la quimioterapia, evitar complicaciones como la neutropenia o incluso si se llegara a presentar, que sea de menor grado. Así como también reducir el número de hospitalizaciones, como lo reflejamos en los resultados de nuestro estudio. Se resalta que en estos momentos, se tiene un mejor entendimiento del impacto que ejerce la neutropenia febril y su prevención en el tratamiento de los pacientes oncológicos.

REFERENCIA

- Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic Events in Community Practices Reduced by First and Subsequent Cycle Pegfilgrastim Use. *The Oncologist* 2007;12:484-494.
- Welte K, Gabrilove J, Bronchud M.H, et al. Filgrastim (r metHuG-CSF): The first 10 Years. *Blood* 1996;88(6):1907-1929.
- Welte K, Boxer LA. Severe Chronic Neutropenia: pathophysiology and Therapy. *Semin Hematol* 1997;34:267-278.
- Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs* 2002;62(8):1207-1213.
- Crawford J. Editorial Pegfilgrastim: The promise of Pegylation Fulfilled. *Ann Oncol* 2003;14:6-7.
- Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized dose- escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving Chemotherapy. *J Clin Onco* 2000;18:2522-2528.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double – blind multicenter phase III study of fixed dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29-35.
- Holmes FA, O' Shaughnessy J, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
- Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma – a cost effectiveness analysis. *Int J Cancer* 2007;17:1019-1024.
- Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D, et al. Randomized double blind phase II study evaluating same – day vs next –day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer. San Antonio Texas (Abstract 1054). Program and abstracts of the 27th San Antonio Breast Cancer Symposium 2004 December 8-11.
- Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first – Cycle pegfilgrastim. *The Oncologist* 2007;12:1416-1424.
- Gridelli C, Aapro MS, Barni S, et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: Results of an expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:53-64.
- Vogel CL, Wojutkiewicz MZ, Carroll RC, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double blind, placebo, - controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2003;21:514-519.
- Romieu G, Clemens R, Mahlberg P, et al. Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: A randomized phase II trial. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2007;64:64-72.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence- based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte – colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy – induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-2453.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloid Growth Factors. V.1.2012. Consultado el 2 de abril de 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
- Greil R, Jost JM. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Ann Oncol* 2005;16:180-182.

Cáncer de ovario recurrente: Importancia del intervalo libre de platinos

Recurrent ovarian cancer: Importance of the platinum-free interval

Lucía Martínez-Hernández,¹ Marcela Martínez-Prieto,² Gabriel Galván-Salazar.³

▷ RESUMEN

La efectividad del tratamiento con platinos en las mujeres con cáncer de ovario recurrente (ROC) depende del intervalo de tiempo entre la primera exposición al platino a la subsecuente administración en la primera recaída. (Intervalo Libre de Platinos ILP). Los agentes platinados pueden ser nuevamente utilizados en pacientes que recaen después de 12 meses de haber recibido una primera línea, aquellas pacientes que recaen antes de los 6 meses son refractarias al tratamiento con platinos.

La efectividad del tratamiento de segunda línea disminuye en las pacientes que recaen entre 6 y 12 meses (Parcialmente Sensibles a Platino PPS), sin que exista un estándar de tratamiento.

Aquellas pacientes con resistencia al platino pueden responder posteriormente al mismo después de haber recibido un esquema de quimioterapia libre de platinos.

La trabectedina es un derivado de un tunicado marino aprobado por la Unión Europea para el tratamiento del ROC, basado en el estudio fase III OVA 301. Evaluó la combinación de trabectedina más Doxorubicina Liposomal (DLP), resultando en incremento en la SLP y en las tasas de respuesta. Un análisis de la población de

▷ ABSTRACT

The efficacy of the treatment of platinum compounds in patients with recurrent ovarian cancer is directly related to the interval of time of first exposure to a platinum compound and the first relapse (Platinum Free Interval). Platinum compounds have been used in patients who have relapses for more than 12 months after first line treatment and that patients who relapse before 6 months, are refractory to these agents.

Response to treatment and efficacy in second line is not as important in patients who relapse between 6 and 12 months. There is no standard of treatment for this group of patients.

Patients with documented platinum resistance, can respond to chemotherapy with a non platinum regimen after having received platinum regimen. There is an unsatisfied need to identified new compounds in patients with partially platinum sensitive disease.

Trabectedine a compound, derived from a marine tunicate, approved by the European Medicines Agency for the treatment of ROC based in the OVA 301 phase III study. This trial studied the combination of trabectedin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) that resulted in an increase of PFS and response rates. A sub population analysis in patients with partial platinum sensitive disease, showed an increase of 6 months in OS in this group of patients. Patients were able to receive a third line

1 Especialista en Medicina Interna. Enlace Médico Científico para Janssen México. México D.F., México.

2 Especialista en Oncología Médica. Gerente de Grupo en Oncología para Janssen México. México D.F., México.

3 Residente de Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Lucía Martínez-Hernández. Janssen de México S.de R.L de C.V. Av. Miguel Ángel de Quevedo No. 247, Col. Romero de Terreros. Del. Coyoacán. C.P. 04310. México D.F., México. Celular: 04455 1686 2019. Correo electrónico: lmarti41@its.jnj.com

pacientes PPS, demostró un incremento en la SG de 6 meses en este grupo de pacientes. Además, en las pacientes que recibieron una tercera línea de tratamiento con un agente platinado se encontró que la supervivencia fue mejor en aquellas pacientes que recibieron DLP/ trabectedina. Estos resultados sugieren que prolongar el ILP con un agente no platinado mejora los resultados finales cuando se administra una tercera línea con platino.

Palabras clave: Cáncer de ovario recurrente, Sensibilidad a platino, Trabectedina

treatment with a platinum agent, with a better survival in the arm of PLD/trabectedin. Results suggest that prolonging the platinum free interval with a non-platinum agent improves results when a third line is given.

Key words: Recurrent ovarian cancer, Platinum sensitivity, Trabectedin

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa el 3% de los cánceres en Estados Unidos de América, ocupando el noveno lugar después del melanoma. Es la principal causa de mortalidad por cánceres ginecológicos y la quinta causa de muerte, por cáncer entre las mujeres.¹ La Sociedad Americana de Cáncer estima que en el 2011 se diagnosticarán 21 990 nuevos casos de cáncer de ovario, y aproximadamente 15 460 mujeres morirán de esta enfermedad.² En Estados Unidos se estima, que el riesgo durante la vida de una mujer de padecer cáncer de ovario es de 1.4% (uno en 71), y el riesgo de fallecer por cáncer metastásico es de uno en 95.³

En México, el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003 señaló 2 907 nuevos casos, lo que representa 4.04% de todos los tumores malignos en la mujer. Se informó sobre 1 403 muertes, cifra que representó el 4.5% del total de las muertes por cáncer en mujeres. La supervivencia global (SG) a cinco años en el cáncer de ovario, depende principalmente del Estadio Clínico (EC), siendo del 50% al 90% para un EC I, del 30% al 80% para el EC II, del 20% al 30% para la EC III y menor al 10% para un EC IV.⁴

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, siendo más prevalente en la octava década de la vida, con una tasa de 57/100 000 mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 63 años, y el 70% de las pacientes se presenta con enfermedad avanzada.⁵

De las pacientes que se presentan con estadios avanzados, solamente un 10% a 15% lograrán remisión a largo plazo. Sin embargo, el resto tiende a experimentar progresión a pesar de los tratamientos de primera línea, basados

en platino y taxanos. En las últimas décadas, pocos cambios han ocurrido en el algoritmo de tratamiento del cáncer de ovario recurrente (ROC), el intervalo libre de platino (ILP) después de una primera línea de tratamiento ha permanecido relativamente constante. Debido a la mejoría en el tratamiento de la enfermedad recurrente, las pacientes pasan más tiempo en tratamiento después de la primera recurrencia, que desde el momento del diagnóstico a la primera recaída. La supervivencia global en las pacientes con ROC varía entre los 12 y 24 meses, lo que demuestra la naturaleza crónica de esta enfermedad.⁶

El objetivo de esta revisión es resaltar la importancia del ILP en las pacientes con ROC, y describir las nuevas combinaciones no basadas en platino, para alargar el ILP en las pacientes parcialmente sensibles a platino (PPS).

La selección de un régimen de quimioterapia representa un desafío para el oncólogo, ya que las pacientes de manera general reciben varias líneas de tratamiento a intervalos cada vez más cortos.⁷ Actualmente, los regímenes basados en platino constituyen el fundamento para el tratamiento del ROC, una de las decisiones más importantes es la de utilizar nuevamente regímenes que contengan platino (cisplatino o carboplatino), ya que la probabilidad de respuesta y la efectividad del tratamiento, depende en gran medida del ILP posterior a una terapia previa con los mismos agentes.⁸

A finales de 1980, Blakledge y colaboradores,⁹ Gore y colaboradores¹⁰ y Markman y colaboradores¹¹ reportaron un incremento en las tasas de respuesta en las mujeres con ROC, de acuerdo a la duración en ILP. Encontrando tasas de respuesta (RR) del 60%, cuando este intervalo se acercaba a los dos años.¹² Estas observaciones fueron la base para el tratamiento actual del ROC.

Tabla 1.

Características de la población con cáncer de ovario recurrente, de acuerdo al porcentaje de respuesta a platinos.

Características	Respuesta inicial a la terapia con platinos	ILP (meses)	Respuesta a la segunda línea con platinos (%)
Refractario a platino	(-)	NA	NA
Platino resistente	(+)	<6 meses	10%
Parcialmente sensible a platino	(+)	6-12 meses	25-30%
Sensible a platino	(+)	12 meses	30-60%

ILP, intervalo libre de platinos. NA, No aplica.

Se considera que aquellas mujeres que experimentan una recaída antes de seis meses, de haber recibido un tratamiento de primera línea son *platino resistentes* y no deben recibir esquemas platinados. Asimismo, se considera que los esquemas basados en agentes platinados pueden ser administrados nuevamente de manera segura, en aquellas pacientes con recurrencia de la enfermedad mayor a 12 meses, después de haber completado un régimen basado en platino (enfermedad platino sensible), con tasas de respuesta entre el 30% y 60%. No obstante, aquellas pacientes que presentan una recaída entre los seis y los 12 meses después del tratamiento de primera línea basado en platinos, las tasas de respuesta se disminuyen hasta un 25% a 30%⁸ (**Tabla 1**), por lo cual se les considera PPS. Como se mencionó previamente, estas categorías fueron hechas cuando la única opción de tratamiento en ROC era la reintroducción de la quimioterapia basada en platinos. En la actualidad, se han identificado nuevos agentes no platinos con actividad en este escenario clínico¹² (**Tabla 2**), su uso para prolongar el ILP ha ganado interés recientemente, ya que la respuesta a la reinducción con platinos puede aumentar en la siguiente recaída.¹²

Aunque el tratamiento con platinos sea el estándar de tratamiento en mujeres con cáncer de ovario sensibles a platinos, existe menos certeza sobre el tratamiento adecuado en las mujeres con ROC parcialmente sensibles, ya que volver a someter a este grupo de pacientes a un tratamiento con platino está asociado a un incremento del riesgo de alergia grave,⁸ así como de desarrollar polineuropatía y alopecia.¹³

Estudios *in vitro*¹⁴ han demostrado que la resistencia a los platinos es un fenómeno inestable y potencialmente reversible, la demostración de esta hipótesis en la clínica es mucho más complicado, sin embargo existen estudios

Tabla 2.

Opciones de tratamiento en cáncer de ovario recurrente.

Grupo de pacientes	Opciones de tratamiento
Platino refractario	DLP ¹ , Topotecan, paclitaxel
Platino Resistente	DLP, Topotecan, paclitaxel
Parcialmente sensible a platinos	DLP, topotecan, paclitaxel + platinos, DLP+ platinos, trabectedina + DLP
Sensible a platino	Platinos + paclitaxel, gemcitabina+ platinos, DLP + platinos, DLP + trabectedina

¹ DLP, Doxorubicina Liposomal.

Modificado de referencia: Sehouli J, Alfaro V, Gonzalez-Martin A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer: current evidence and future perspectives. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):556-62.

clínicos¹⁵ que sugieren, que la extensión del ILP en pacientes con ROC PPS, mediante la administración de una terapia no basada en platinos puede ser benéfico. Se cree que la sensibilidad a los platinos puede ser restaurada, si se prolonga el PFI.¹⁶

Un estudio de cohorte retrospectivo (estudio Sócrates), llevado a cabo por Pignata y colaboradores¹⁷ analizó el tratamiento de 428 pacientes con ROC platino sensibles, concluyendo que una mayor respuesta al tratamiento con platinos está directamente asociada, con el tiempo transcurrido desde la primera línea hasta la primera recaída ($p=0.0132$; OR=2.34)

Debido a la limitada actividad de los tratamientos actuales en las pacientes PPS, el identificar nuevos compuestos en pacientes previamente tratados con platinos y taxanos se ha convertido en una prioridad.¹⁸

La estrategia de extender el ILP es una conducta clínica que ha tomado fuerza en la práctica diaria en muchos países,¹⁹ ya que representa un plan secuencial, con un reconocimiento claro de la naturaleza crónica de esta enfermedad.²⁰

Existen tres estudios grandes, fase III (MITO-8, CALYPSO, OVA-301), que se han completado o que se están llevando a cabo para evaluar diferentes tratamientos en las pacientes PPS, con el objetivo de demostrar la hipótesis de que la prolongación artificial (con agentes no platinados) del ILP en pacientes con ROC, y progresión entre los seis y los 12 meses después de una primera línea con platinos, mejora las tasas de respuesta a terapias posteriores. Pignata y colaboradores están desarrollando un estudio multicéntrico, internacional MITO-8 (NCT00657878), que evaluará si la secuencia de doxorubicina liposomal pegilada (DLP) seguida de carboplatino/paclitaxel en una recaída posterior es

Tabla 3.

Resultados de los estudios Fase III en cáncer de ovario recurrente en pacientes PPS.

Tratamiento	CALYPSO ²² (DLP ¹ / carboplatino vs carboplatino/ paclitaxel)		OVA-301 ^{24,25} (DLP/trabectedina vs DLP)	
	Todos	PPS	Todos	PPS
n	466		337*	
Pacientes PPS ² (%)	35		37**	
SLP ³ (meses)	11.3	9.4	7.3	7.4
Reducción del riesgo de muerte (%)	NA5	NA	15	41
SG ⁴ (meses)			22	23

DLP, Doxorubicina Liposomal; PPS, Parcialmente sensible a platino; SLP, Supervivencia Libre de Progresión; SG, Supervivencia Global; NA, no aplica.

*Ciento cuarenta y siete pacientes con PPS. **El OVA 301 incluyó 35% de pacientes con enfermedad resistente a platinos (<6 meses).

superior a una secuencia inversa de tratamiento (carboplatino/paclitaxel seguida de DLP en una progresión posterior). El estudio está proyectado para reclutar 253 pacientes, con un poder estadístico para detectar una mejoría en la media de supervivencia de 18 a 27 meses, en las pacientes que han recibido platino después de la administración de DLP.²¹

El estudio fase III CALYPSO,²² el más grande hasta el momento en ROC, reclutó 976 pacientes y comparó el estándar de tratamiento carboplatino vs DLP, demostrando superioridad de esta combinación de tratamiento con una mediana en la SPL de 11.3 vs 9.4 meses (HR 0.831; 95%IC 0.72-0.94; $p=0.005$), al igual que en el análisis de la subpoblación PPS²³ (35% de los pacientes) con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 9.4 para DLP carboplatino y 8.8, para el estándar de tratamiento ($p\leq 0.001$) (Tabla 3).

En el estudio OVA-30,¹²⁴ estudio fase III, abierto, de asignación aleatoria, comparó la combinación de DLP más trabectedina vs DLP sola, en pacientes con ROC avanzado. El estudio fue diseñado para probar la hipótesis de que la combinación de DLP/ trabectedina es más efectiva, que la DLP sola. Un total de 672 pacientes fueron clasificadas de manera inicial, en base a su sensibilidad a los platinos y a su desempeño físico. El objetivo primario fue la SLP, los objetivos secundarios y terciarios fueron la supervivencia global, la RR, la seguridad y la farmacocinética. Un 65% de las pacientes incluidas en el estudio fueron platino sensibles, de estas el 37% se encontró dentro de la categoría de PPS (ILP entre seis y 12 meses).

Tabla 4.

Objetivo primario del estudio OVA-301, de acuerdo al método de evaluación.

Grupo DLP ¹ (n= 335) vs Trabectedina / DLP (n=337)	Mediana SLP ² (Meses), HR ³ , (P) ⁴
Evaluación radiológica independiente*	5.8 vs 7.3; HR, 0.79; $p=0.0190$
Evaluación oncológica independiente	5.6 vs 7.4; HR, 0.72; $p=0.0008$
Investigador	5.6 vs 7.4; HR, 0.72; $p=0.0002$
CA-125	7.9 vs 9.3; HR, 0.71; $p= 0.0028$

DLP, Doxorubicina liposomal; SLP, Supervivencia libre de progresión; HR, tasa de riesgo; p, valor de p.

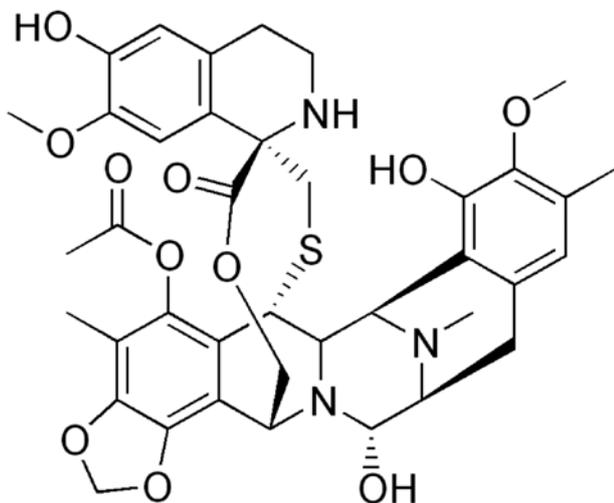
*Objetivo primario

El estudio cumplió con el objetivo primario (Tabla 4), ya que por análisis radiológico independiente, la combinación de trabectedina y DLP tuvo una ventaja estadísticamente significativa en SLP comparada con la DLP sola (7.3 vs 5.8 meses, HR 0.79; IC95% 0.65-0.96). Los resultados fueron similares cuando el comité de evaluación oncológico realizó evaluaciones, tanto clínicas como radiológicas. Incluso en este análisis se demostró una ventaja aún mayor en SLP.

El estudio demostró que en aquellas pacientes con enfermedad platino resistente (ILP menor de seis meses), no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLP, entre los dos brazos de tratamiento (4 vs 3.7 meses; HR 0.95; 95%IC 0.70-1.30, $p=0.7540$). Por el contrario, se encontraron resultados muy positivos en la población PPS (ILP entre seis y 12 meses), con un beneficio en la SLP en el grupo que recibió la combinación (mediana de SLP 9.2 vs 7.5 meses; HR 0.73; 95%IC 0.56-0.95). Independientemente de los objetivos secundarios, la combinación demostró mejores tasas de respuesta global (remisión completa y parcial), comparada con la DLP sola. Los resultados en cuanto a la sobrevida global fueron mucho más alentadores en las pacientes PPS, el grupo que recibió la combinación de tratamiento con DLP/ trabectedina tuvo una mejoría de seis meses en la sobrevida (23 vs 17.1 meses; HR 0.59; 95%IC 0.42-0.82).

De acuerdo a la teoría de que al extender el ILP con esquemas sin platino, la respuesta a líneas posteriores con platinos se incrementara, en el estudio OVA-301 se analizó en ambos brazos de tratamiento, el tiempo desde la aleatorización de las pacientes hasta la administración subsecuente de un agente platinado. Los datos encontrados demuestran que la administración de trabectedina y DLP, retrasa la administración de una tercera línea con platinos (9.8 vs 7.9 meses; HR 0.64, 95%IC 0.44-0.93). De manera más importante se encontró que en cuanto a la

Figura 1.
Estructura molecular de la Trabectedina.



sobrevida global, las pacientes asignadas a la combinación de tratamiento experimentaron una mayor supervivencia desde el inicio de la terapia subsecuente a platinos (13.3 *vs* 9.8 meses; HR 0.63; 95%IC 0.41–0.97; $p=0.0357$). Para confirmar estos resultados, se analizaron las terapias administradas a las pacientes después del término del estudio, así como sus potenciales ventajas en cuanto a la sobrevida. Demostrándose una mejoría significativa en la misma, en las pacientes PPS que recibieron platinos como primera opción de tratamiento después del OVA-301 (9.9 *vs* 18.6 meses), las pacientes en el grupo de la combinación recibieron quimioterapia de manera posterior (seis meses), comparado con el grupo de DPL sola.

El perfil de seguridad encontrado en las pacientes PPS que recibieron la combinación de trabectedina/DLP, fue similar al encontrado en la población general.²⁵ A diferencia de las combinaciones basadas en platinos y taxanos, la combinación de DLP/ trabectedina está asociada a una menor incidencia de neuropatía y alopecia, siendo una opción viable para aquellos pacientes que aún no se han recuperado de los efectos adversos de los platinos.

En conclusión, los resultados del estudio OVA-301 demuestran que la trabectedina en combinación con la DLP, mejora en pronóstico de las pacientes con ROC, demostrando un incremento tanto en SLP como en las RR y en la sobrevida global.

Se cree que el beneficio en la sobrevida, en el grupo de pacientes PPS observado en el estudio OVA-301,

se debe a una regresión en el patrón de resistencia. Probar esta hipótesis es el objetivo primario del estudio INOVATYON (estudio internacional de pacientes con cáncer de ovario con Yondelis NCT01379989), promovido por el grupo Mario Negri de Ginecólogos Oncólogos (ManGO). Es un estudio fase III en pacientes con ROC, con progresión entre los seis y 12 meses de la última terapia con platinos. Los pacientes se aleatorizaron para recibir DLP/carboplatino *vs* trabectedina/DLP. El objetivo primario de este estudio será la sobrevida global, los secundarios incluyen SLP, seguridad y calidad de vida. El estudio actualmente se encuentra reclutando pacientes y se estima que se termine para el año 2017.²⁶

▷ NUEVOS AGENTES NO PLATINADOS PARA INCREMENTAR EL ILP: TRABECTEDINA

Existen diversos agentes para el tratamiento del ROC, dependiendo la sensibilidad a los platinos (Tabla 2). La trabectedina (Figura 1) es nuevo agente antineoplásico, derivado del tunicado marino del Caribe *Ecteinascidia turbinata* (Figura 2). En ensayos clínicos demostró ser eficaz para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado o metastásico, siendo aprobado en el 2007 como monoterapia después del fallo a la quimioterapia de primera línea con antraciclinas o ifosfamida por la Unión Europea. La combinación con DLP fue aprobada en el 2009, para el tratamiento del ROC platino sensible.

La trabectedina interactúa con la hélice menor del DNA, formando uniones covalentes en la posición N2 de la guanina, doblando la molécula del DNA hacia su hélice mayor.²⁷ La citotoxicidad de la trabectedina está determinada principalmente, por la acción sinérgica de dos mecanismos de reparación del DNA: 1) la reparación eficiente de la escisión de nucleótidos (NER) y 2) una deficiencia homóloga en maquinaria de reparación de recombinación (HRR). De tal manera, que la trabectedina tiene una actividad disminuida (de dos a ocho veces) en las líneas celulares con deficiencia en NER, mientras que las células deficientes en HRR son extremadamente sensibles a esta droga, la cual ocasiona rupturas de doble cadena al DNA. Datos preliminares indican que la habilidad de la trabectedina, en la modulación de ciertos factores de la inflamación también tiene un rol terapéutico en el tratamiento del cáncer de ovario.²⁸

▷ AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS EN ROC

Actualmente, en el tratamiento del cáncer de ovario además de nuevos agentes de quimioterapia tales como la trabectedina, existe una fuerte evidencia sobre el beneficio de integrar inhibidores de la angiogénesis de manera

Figura 2.
Tunicado Marino. *Ecteinascidia turbinata*.



estándar, en el tratamiento de pacientes tanto de reciente diagnóstico como en ROC, ya que se ha comprobado que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es fundamental para la progresión de la enfermedad.²⁹ El bevacizumab (anticuerpo monoclonal que neutraliza el VEGF) ha demostrado actividad en dos estudios clínicos en ROC, tanto en términos de respuesta objetiva (21% en una población mixta, 15% en pacientes resistentes a platinos) como en términos de SLP (40% de los pacientes en la población mixta no mostró progresión a las seis meses, 28% en la población con enfermedad resistente a platinos). Actualmente, este agente está catalogado como de primera línea para enfermedad recurrente por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, por sus siglas en inglés).^{30,31}

En el 2010 se reportaron dos estudios internacionales fase III, sobre el uso de bevacizumab en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario. El estudio GOG0218 y el estudio ICON7,^{29,31} ambos demostraron que en comparación con aquellas mujeres tratadas únicamente con carboplatino y paclitaxel, las pacientes que recibieron quimioterapia en combinación con bevacizumab seguidas de bevacizumab, tuvieron un incremento estadísticamente significativo en el objetivo primario la SLP.³²

En ROC, se han llevado a cabo hasta el momento tres estudios clínicos con bevacizumab (15 mg/Kg cada tres semanas hasta la progresión), en los cuales se han incluido un total de 2500 pacientes. Un estudio en pacientes con ROC a platino (AURELIA NCT00976911) y dos en pacientes sensibles (GOG213 NCT00565851

Tabla 5.
Estudios clínicos con bevacizumab en cáncer de ovario recurrente.

Nombre	Quimioterapia	Sensibilidad a platino	Pacientes (n)
AURELIA	DLP ¹ o paclitaxel o topotecan	Resistentes a platinos	339
GOG213	Paclitaxel/carboplatino	Sensibles a platinos	1600
OCEANS	Gemcitabina/ carboplatino	Sensibles	450

DLP, Doxorrubina liposomal.

Modificado de Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Update of randomized trials in recurrent disease. *Ann Oncol* 2011;22:viii61-viii64.

y OCEANS). El estudio OCEANS alcanzó su objetivo primario SLP en 2011. Bevacizumab más carboplatino/gemcitabina seguido de bevacizumab hasta la progresión, incrementó de manera significativa la SLP comparada con el brazo control de quimioterapia sola (HR 0.484; $p < 0.0001$), con una mediana en la SLP de 8.4 y 12.4 meses, respectivamente.³³ Los resultados del estudio AURELIA estarán listos a finales del 2012 (Tabla 5).³⁴

► CONCLUSIONES

Actualmente no existe un tratamiento establecido para las pacientes con ROC, lo cual la convierte en una enfermedad incurable y de alta mortalidad. Uno de los principales factores a tomar en consideración es la sensibilidad a los platinos. En las pacientes PPS la respuesta al retratamiento con estos agentes es menor, que en aquellas que cursan con una recaída después de 12 meses de haber recibido una primera línea de tratamiento. La evidencia demuestra que las combinaciones de quimioterapia son superiores a la monoterapia en las pacientes sensibles a platinos, y que además el agregar un inhibidor del VEGF incrementa aún más la SLP.

En el subgrupo de pacientes PPS, el estudio OVA-301 demostró que la combinación de trabectedina/DLP es superior a la DLP sola, en términos de supervivencia global. Se están llevando a cabo más estudios fase III, para demostrar que el prolongar el ILP de una manera artificial con combinaciones no basadas en platinos, revierte la resistencia a los mismos y mejoran las tasas de respuesta en las terapias subsecuentes (MITO-8, INOVATYON).

REFERENCIAS

1. Koutsaki M, Zaravinos A, Spandidos DA. Modern Trends into the Epidemiology and Screening of Ovarian Cancer. Genetic Substrate of the Sporadic Form. Pathology oncology research : POR. 2011. Epub 2011/12/14.
2. Haruta S, Furukawa N, Yoshizawa Y, et al. Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer (Review). *Oncol Rep.* 2011;26(6):1347-56. Epub 2011/09/17.
3. Consultado el 21 de marzo de 2012.
4. Pimentel-Rentería A Cervantes Sanches MG. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; revisión de la bibliografía. *GAMO.* 2010;9(4):161.
5. Chan JK, Cheung MK, Husain A, Teng NN, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstetrics and gynecology.* 2006;108(3 Pt 1):521-8. Epub 2006/09/02.
6. Cannistra SA, Bast RC, Jr., Berek JS, et al. Progress in the management of gynecologic cancer: consensus summary statement. *J Clin Oncol.* 2003;21(10 Suppl):129s-32s. Epub 2003/05/14.
7. Kaye SB. Chemotherapy for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:632-635.
8. Gadducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2008;18(4):615-20. Epub 2008/08/30.
9. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer.* 1989;59(4):650-3. Epub 1989/04/01.
10. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecologic oncology.* 1990;36(2):207-11. Epub 1990/02/01.
11. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9(3):389-93. Epub 1991/03/11.
12. Monk BJ, Coleman RL. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2:S63-67.
13. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC cancer.* 2006;6:5. Epub 2006/01/10.
14. Horowitz NS, Hua J, Gibb RK, Mutch DG, Herzog TJ. The role of topotecan for extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: an in vitro model. *Gynecologic oncology.* 2004;94(1):67-73. Epub 2004/07/21.
15. Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C, et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1584-8. Epub 1995/07/01.
16. Pujade-Lauraine E, Pignata S, Kristensen G. Optimizing management of recurrent epithelial ovarian cancer with non-platinum-based chemotherapy. *Clin Ovarian Cancer* 2008;1:139-140.
17. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, et al. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results from the SOCRATES Retrospective Study. *Oncology.* 2006;71(5-6):320-6. Epub 2007/09/20.
18. Bookman MA. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002;29:20-31.
19. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol.* 2011;22(1):49-58. Epub 2010/07/21.
20. Sehouli J, Alfaro V, Gonzalez-Martin A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer: current evidence and future perspectives. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):556-62.
21. Ledermann JA. Benefits of enhancing the platinum-free interval in the treatment of relapsed ovarian cancer: more than just a hypothesis? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(10 Suppl 1):S9-11.
22. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3323-9. Epub 2010/05/26.
23. Vasey P, Largillier R, Gropp M et al. 18LBA. A GCIG randomized phase III study of carboplatin (C) & pegylated liposomal doxorubicin (PLD) (C-D) vs carboplatin (C) & paclitaxel (P) (C-P): CALYPSO results in partially platinum-sensitive ovarian cancer (OC) patients. *Eur J Cancer. Supp* 2009;7(11).
24. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-14. Epub 2010/06/03.
25. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011;22(1):39-48. Epub 2010/07/21.
26. Consultado el 22 de marzo de 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379989?term=INOVATYON&rank=1>
27. Poveda A. Introduction. Trabectedin treatment in GYN cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:S1-2.
28. Sessa C, D'Incalci M. Trabectedin in ovarian cancer: could we expect more? *Ann Oncol* 2011;22:7-8.
29. Perren TJ. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496.
30. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83. Epub 2011/12/30.
31. Burger RA. Antiangiogenic agents should be integrated into the standard treatment for patients with ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011;22:viii65-viii68.
32. Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Update of randomized trials in recurrent disease. *Ann Oncol* 2011;22:viii61-viii64.
33. Aghajanian C. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259-2265.
34. Sekeres MA. The avastin story. *N Engl J Med* 2011;365(15):1454-1455.

Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT

Cutaneous malignant melanoma. The role of PET-CT

José Antonio Serna-Macías,¹ Nicolás R. Sánchez-Casas,² Alberto Emilio Morató-López,³ Mónica Natalia Reyes-García,³ Juan Manuel Isusi-Alcazar.³

▷ RESUMEN

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es uno de los cánceres más agresivos y letales. El pronóstico disminuye notablemente conforme es mayor el estadio, por lo que la adecuada estadificación es indispensable para el tratamiento y valoración de la sobrevida.

La detección del MMC es clínica, mientras que el diagnóstico y la microestadificación del grosor del tumor es anatomopatológica. La microestadificación mediante el método de Breslow, predice de manera confiable el riesgo de metástasis considerando que un grosor Breslow < 1 mm, tienen muy baja probabilidad de metástasis. Pacientes con grosor Breslow de 1 a 4 mm incrementan el riesgo de metástasis a ganglios regionales, pero es bajo el riesgo de metástasis a distancia, por lo cual está indicada la prueba de ganglio centinela y biopsia. En caso de ser positivo, se realiza PET-CT en búsqueda de metástasis a distancia. En tanto, que los pacientes con grosor Breslow > 4 tienen alto riesgo de tener metástasis a distancia con un patrón impredecible, por lo que el PET-CT con FDG es el método de evaluación de cuerpo completo ampliamente recomendable. Dentro de las limitaciones están las micrometástasis dado por resolución espacial del equipo PET y la evaluación

▷ ABSTRACT

Cutaneous malignant melanoma (CMM) is one of the most aggressive and lethal cancers. The prognosis decreases significantly as the stage is bigger, so that proper staging is essential to assess treatment and survival.

MMC is a clinical screening, while the diagnosis and micro-staging of tumor thickness is pathological. The microestadificación by Breslow method reliably predicts the risk of metastases, whereas Breslow thickness < 1 mm, have very low probability of metastasis, in patients with Breslow thickness of 1 to 4 mm increases the risk of metastases to regional lymph nodes but the risk of distant metastasis is low, so in these patients is indicated the sentinel node test, if it is positive PET-CT is performed searching distant metastases. While patients with Breslow thickness > 4 have a very high risk of distant metastases with an unpredictable pattern so the FDG PET-CT is the method of full-body evaluation highly recommended. the limitations of the method are the micrometastases because of PET spatial resolution and the evaluation of brain where MRI has shown greater sensitivity.

The FDG- PET-CT study is an accurate technique for evaluation of MMC in IIB and IIC stages with positive sentinel node test, and III and IV stages; also for the evaluation of response to treatment, restaging and monitoring .

1 Jefe de Medicina Nuclear y PET/CT, Hospital Ángeles del Pedregal. Jefe de Medicina Nuclear y PET/CT, Hospital General Naval de Alta Especialidad. México D.F., México.

2 Jefe de Medicina Nuclear y PET/CT, Hospital Ángeles Puebla. Jefe de Medicina Nuclear, Hospital Regional ISSSTE Puebla. Puebla, México.

3 Médicos residentes del curso de alta especialidad de PET/CT del Hospital Ángeles del Pedregal. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. José Antonio Serna Macías. Camino a Santa Teresa 1055. Col. Héroes de Padierna. C.P. 10700. México D.F., México. Teléfono: 52(55) 5449 5500, ext. 3015. Correo electrónico: jserna@saludangeles.com

cerebral, donde la resonancia magnética ha demostrado tener mayor sensibilidad.

El estudio de PET-CT con FDG es la técnica con mayor exactitud para la evaluación del MMC, en estadios IIB y IIC con prueba de ganglio centinela positiva, y estadios III y IV. También para la evaluación de la respuesta al tratamiento, reestadificación y seguimiento.

Palabras clave: Melanoma maligno cutáneo, tomografía por emisión de positrones y tomografía computada, estadificación, México.

Keywords: *Cutaneous malignant melanoma, positron-emission tomography and computed tomography, neoplasm staging, Mexico.*

▷ EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial se ha reportado al cáncer en general, como primera causa de muerte. En México en el año 2007, se presentaron 7.9 millones de defunciones de las cuales el 13% correspondieron a neoplasias malignas, de estas el 0.7% y 0.9% fueron debido a melanoma maligno cutáneo (MMC) para hombres y mujeres, respectivamente.¹ La mayor incidencia del melanoma se encuentra en Australia y Nueva Zelanda. Los países con menor incidencia son Italia, Bélgica y Japón con menos de 10 casos por cada 100 000 habitantes al año.¹⁻³

El MMC es el cáncer más agresivo de la piel. Comparativamente con otras entidades oncológicas, el melanoma maligno cutáneo en general es menos frecuente en incidencia, aunque es altamente agresivo.¹⁻³

El incremento alarmante de esta enfermedad se ha calculado con un índice del 6% al año. También se ha observado que particularmente el sexo masculino ocupa el primer lugar en el aumento de la incidencia, en comparación con otras neoplasias y en la mujer únicamente se encuentra por debajo del cáncer de pulmón.^{4,5}

El promedio de edad de aparición del melanoma es a los 59 años de edad. Histopatológicamente dentro de los MMC, los más frecuentes son los del tipo basocelular y células escamosas.¹

Como en la mayoría de los cánceres, las causas de MMC se atribuyen a múltiples factores. Numerosos estudios han demostrado que el desarrollo y progresión de un melanoma, se basa en niveles elevados de exposición de la piel al sol, especialmente a la radiación ultravioleta B, aunado al genotipo, fenotipo e inmunocompetencia del paciente.^{2,6} Particularmente, se considera que altos niveles de exposición al sol durante el período de la

infancia, es uno de los factores de riesgos más importantes para este padecimiento. Por otra parte, se estima que se incrementa el riesgo cuando dicha exposición es de manera intermitente, que cuando se hace en forma crónica o por causas laborales.⁶

El pronóstico de MMC cuando es detectado en estadios tempranos es muy bueno, pero cuando este es metastásico la tasa de sobrevivencia disminuye notablemente.

▷ DIAGNÓSTICO

El MMC puede generarse en cualquier parte del cuerpo. Cuando éste se presenta en la piel, se ha identificado que el sitio más frecuente de localización en la mayoría de las mujeres es en los miembros inferiores, mientras que en los hombres es en la espalda. Estas lesiones son identificadas inicialmente por el médico clínico de primer contacto, ya que son lesiones evidentes con un cambio en la coloración de la piel y la biopsia corrobora la sospecha diagnóstica. Los métodos de imágenes no tienen un papel relevante en el diagnóstico inicial del MMC.

Actualmente se ha enfatizado en el diagnóstico temprano del melanoma, ya que esto ha disminuido la mortalidad en aproximadamente 20%. A este respecto, se estima que la amplia variabilidad de los reportes en la literatura médica en cuanto a la tasa de mortalidad, depende más de la estadificación al momento del diagnóstico que de las variaciones quirúrgicas y de otras técnicas de tratamiento.^{3,7} La identificación del MMC es clínico, siguiendo las reglas ABC del grupo cooperativo de melanoma de la Universidad de Nueva York con la modificación DEF, alertando a los médicos de cuando una lesión pigmentada puede ser sospechosa: **A**simetría

Tabla 1.

Clasificación del tumor primario.

Tumor "T"	Espesor	Subclasificación
Tis	<i>in situ</i>	N/A
T1	< 1 mm	a: sin ulceración y mitosis < 1/mm ² b: con ulceración o mitosis > 1/mm ²
T2	1-2 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2-4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración

de la lesión. **B**ordes irregulares. Variación en el **C**olor y **D**íámetro mayor de 6mm. **E**xistencia de nevo melanocítico con recientes cambios en color y tamaño. **F** (hallazgos, por sus siglas en inglés). Es decir, hallazgos de nuevas lesiones pigmentadas, especialmente en personas mayores de 40 años.

En anatomía patológica los pueden categorizar en general en cuatro subtipos, de los cuales por orden de frecuencia encontramos el MMC con invasión superficial (70%), el melanoma nodular (20%), el melanoma maligno lentigo (5% a 10%) y el melanoma lentiginoso acral (2% a 8%), siendo la variedad lentigo, la mayormente asociada con la exposición de la piel a la radiación solar, siendo su localización más frecuente en la cara.³

Se estima que aproximadamente entre el 82% y 85% de los pacientes se presentan con enfermedad localizada, del 10% al 13% con enfermedad regional y del 2% al 3% con enfermedad metastásica.

▷ ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La confirmación anatomopatológica y la correcta microestadificación del grosor del tumor (tamaño en relación a su profundidad), son esenciales para definir la estrategia terapéutica y predecir el riesgo de metástasis. En cuanto a la microestadificación se pueden utilizar dos métodos: 1) el método Breslow, que mide el grosor de la lesión utilizando un micrómetro ocular para definir la altura vertical total del melanoma, desde su superficie hasta la parte más profunda de la lesión (independientemente, de las capas de la dermis que éste pueda alcanzar a invadir). 2) El método de Clark estatifica de acuerdo con la invasión, a los diferentes niveles de la dermis y el tejido celular subcutáneo. Al respecto, se ha demostrado que el tamaño del tumor confirmado por el método

Tabla 2.

Clasificación de ganglios linfáticos.

Ganglios "N"	Número	Subclasificación
N0	No detectados	N/A
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2 o 3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en tránsito
N3	4 o más	N/A

Breslow es el factor pronóstico más importante en el MMC clínicamente localizado, siendo un parámetro altamente reproducible.³ La agresividad biológica es notada solamente con el tamaño (en forma milimétrica) de la lesión, lo que aumenta su potencial de malignidad, por lo cual el estadio o subestadio avanza por cada milímetro. La categoría T (**Tabla 1**), esta determinada en forma integral como T1 = 1 mm, T2 = 2 mm y T3 = 2-4 mm, las subcategorías como son la ulceración o la pérdida de la capa de la epidermis, corroborados por histopatología avanzan el estadiaje.^{1,2,7,8} Los ganglios regionales (N) son identificados con la técnica del ganglio centinela, el número de ganglios identificados definen la categoría N (**Tabla 2**).

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha desarrollado un sistema de cuatro estadios, que permite la subclasificación del tumor primario localizado de acuerdo con su potencial de malignidad (se han incluido la revisión de 17 600 pacientes con MMC).^{5,9} El estadio I y II se refiere al melanoma maligno localizado y ganglios linfáticos negativos. Este estadio se considera curable únicamente con escisión quirúrgica. El estadio III incluye los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos, tanto regionales como los satélites o incluso metástasis en tránsito. Los pacientes con metástasis a distancia representan el estadio IV (**Tablas 3 y 4**).

La correcta estadificación del MMC tiene un papel extremadamente importante, en cuanto es diagnosticado. Aquellos pacientes con un tumor localizado tienen aproximadamente una tasa de supervivencia a cinco años del 98%, mientras que aquellos que tienen enfermedad metastásica su supervivencia y pronóstico son desafortunados. Los pacientes que tienen ganglios locoregionales alcanzan una supervivencia del 60%, con enfermedad metastásica puede ser inclusive del 16% o menor a cinco años.

Después de la resección del MMC, el análisis del grosor Breslow nos proporciona un estimado inmediato de la probabilidad de metástasis a los ganglios linfáticos o a distancia. En los pacientes con grosor < 1 mm, la

Tabla 3.

Clasificación de las metástasis a distancia.

Metástasis "M"	Lugar	Niveles séricos de DHL
M0	No detectados	N/A
M1	Piel, subcutáneas, ganglios distantes	Normal
M2	Pulmón	Normal
M3	Otros órganos	Elevada

probabilidad de metástasis es muy baja por lo que las técnicas de imagen no son costo-efectivas. No obstante, en algunos institutos se realiza el procedimiento de identificación del ganglio centinela. Los pacientes con grosor Breslow de 1 a 4 mm tienen un incremento en el riesgo de metástasis ocultas a ganglios regionales, pero tienen un relativo bajo riesgo de metástasis a distancia. Hafner y colaboradores han demostrado que la realización del procedimiento de ganglio centinela con biopsia, es la evaluación mejor costo-efectiva para estatificar a este tipo de pacientes. Al respecto, se realiza la evaluación mediante imagen PET (por sus siglas en inglés, *Positron Emission Tomography*) con 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) en búsqueda de metástasis a distancia, únicamente cuando se detecta positivo al ganglio centinela. Los pacientes con grosor Breslow > 4 mm tienen un alto riesgo (30% a 70%) de desarrollar metástasis a distancia. Tomando en cuenta que este tipo de tumor maligno tiene un patrón impredecible/heterogéneo en el desarrollo de metástasis a distancia, es altamente recomendable la estadificación del cuerpo completo mediante PET/CT con FDG. Recordemos que en épocas pasadas, se valía de la combinación de modalidades de imagen convencional como radiografía de tórax, ultrasonido (USG), tomografía computada (CT), resonancia magnética (RM) y el gammagrama óseo. A pesar de todo ello, la identificación específica de tejido tumoral resulta muy difícil (incluyendo resultados erróneos de sub o sobre estadificación, múltiples falsos positivos y/o falsos negativos). Como resultado de la baja certeza diagnóstica en general de las técnicas de imagen morfológica, del mismo modo han sido empleados múltiples radiotrazadores en medicina nuclear para tratar de identificar las metástasis por MMC. Entre ellas, se pueden mencionar al citrato de galio-67, inmunogammagrafía con anticuerpos monoclonales, pentetreótide-indio-111, metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI)-99mTc, metil-tirosina-yodo-123, fluoro-etil-tirosina-flúor-18, iodobencil-furan-yodo-123, fluoro-dopa-flúor-18, fluoro-desoxi-uridina-flúor-18 y bromodeoxi-uridina-bromo-76. Sin embargo,

Tabla 4.

Estadios clínicos en melanoma maligno cutáneo.

Estadio	"T"	"N"	"M"
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b o T2a	N0	M0
IIA	T2b o T3a	N0	M0
IIB	T3b o T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

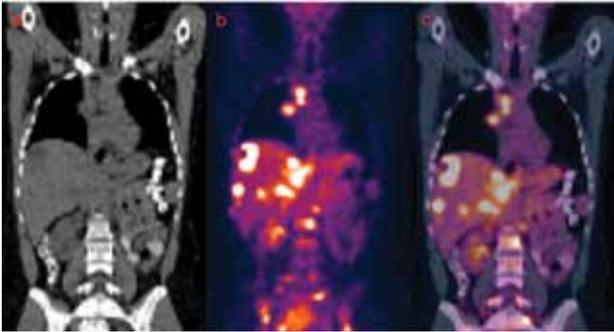
no ofrecen ninguna ventaja significativa en cuanto a sensibilidad diagnóstica para la estadificación sistémica de metástasis por MMC (el resultado en general son falsos negativos). También han sido utilizados algunos otros trazadores marcados con carbono-11 en estudios experimentales, pero debido a la corta vida media física del mismo, su uso clínico a este respecto es limitado.

▷ PET/CT FLUORODESOXIGLUCOSA-FLÚOR-18

En la actualidad, el FDG es el radiotrazador principalmente utilizado para la estadificación del MMC. Experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado una alta acumulación de FDG en células tumorales de melanomas, incluso mayor que en cualquier otro tipo de tumores malignos. Como resultado de lo mismo, encontramos que los focos de melanoma macroscópicos (refiriéndonos específicamente al tamaño que debe estar por arriba de la capacidad de resolución del equipo, que en general tienen una capacidad de resolución espacial teórica de 5-6 mm) son fácilmente detectados en la imagen de PET con FDG.³ El grado de captación de FDG en las células con MMC, se correlaciona con la viabilidad tumoral y la proliferación celular.¹⁰ Más aún, múltiples estudios publicados han demostrado que la evaluación mediante las imágenes de PET con FDG son de mucha mayor utilidad para la estadificación con adecuada relación costo-beneficio, comparativamente con la batería de estudios convencionales (por ejemplo radiografías, TC, RM). Además, el estudio de PET con FDG ha influido e impactado de forma significativa en el cambio de la estrategia terapéutica en pacientes con MMC de alto riesgo (entre el 15% y 49%).¹¹ Es conocido también, que el patrón de diseminación del MMC es altamente impredecible por lo que una vez más, una de las mayores ventajas que proporciona la evaluación mediante el estudio de PET/CT con FDG sobre la TC convencional

Figura 1.

Imágenes de PET-CT en reconstrucciones coronales de la TC a), PET b) y la fusión PET-CT c). Paciente femenino de 30 años con MMC estadio IIB en abdomen tratada con cirugía. El estudio PET-CT demostró múltiples lesiones hipermetabólicas en mediastino, hígado y hueso no observadas por los métodos de imagen convencionales. Su estadio cambió a IV y se modificó el plan terapéutico.



(que habitualmente se practica de manera regional), es la obtención de imágenes de cuerpo completo (desde la convexidad del cráneo hasta los pies), lo que implica la posibilidad de evaluar metástasis desconocidas o incipientes. Por todo lo anterior, muchos autores apoyan que a excepción del cerebro, la evaluación de cuerpo completo mediante el estudio de PET/CT con FDG puede reemplazar con mucho a la batería de estudios convencionales en los pacientes con MMC de alto riesgo.

El estudio de PET/CT con FDG es la técnica más sensible para la evaluación del MMC en estadios III y IV. Algunos autores aseguran que dicho estudio, muestra baja sensibilidad para la estadificación en estadios I y II, al respecto también es pertinente considerar que muy probablemente ello se deba al bajo potencial de malignidad del propio tumor, más que a la propia limitación del estudio de PET/CT con FDG.

En una reciente publicación de Wahl y colaboradores se considera que la evaluación mediante PET/CT con FDG, es la técnica de elección para los pacientes con MMC y bajo las siguientes condiciones: a) Pacientes con alto riesgo de presentar metástasis a distancia y/o extensión de la enfermedad locorregional (grosor Breslow > 4mm y/o ganglio centinela positivo). b) Pacientes con hallazgos sospechosos de metástasis a distancia. c) Pacientes con una lesión metastásica conocida, en quienes se planea tratamiento quirúrgico de la misma, para descartar otras posibles lesiones ocultas. d) Paciente con alto riesgo en quienes se considera administrar inmunoterapia (el tratamiento adyuvante con interferón α recombinante está indicado sólo en pacientes libre de enfermedad,

después de la resección de un MMC de alto riesgo). e) Para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

En la guía de NCCN, además encontramos que la evaluación mediante PET/CT con FDG está indicada en el seguimiento desde el estadio IIB al IV, tanto para evaluar enfermedad persistente o cicatriz local recurrente, como para la recurrencia ganglionar o enfermedad a distancia en su caso. Asimismo, se debe considerar la evaluación con RM de cerebro con periodicidad anual. La indicación de las técnicas de evaluación tanto de imagen como del PET/CT, no se recomiendan a partir de que el paciente ha cumplido un tiempo mayor a cinco años libre de enfermedad.⁷

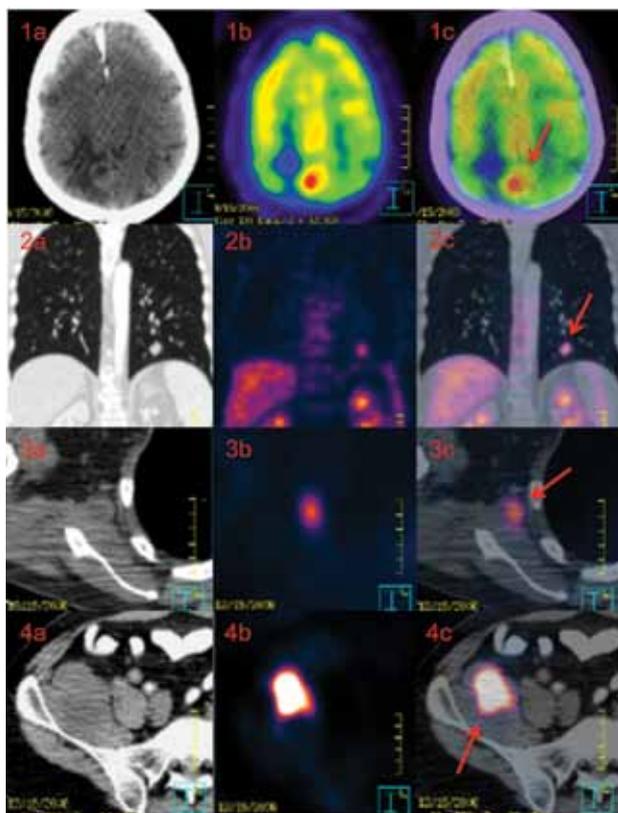
La biopsia del ganglio centinela ha cambiado drásticamente la estadificación quirúrgica y el manejo terapéutico de los pacientes con MMC. Definitivamente, está recomendada la biopsia del ganglio centinela en pacientes con MMC con grosor Breslow de 1 a 4 mm y/o con alto riesgo de presentar enfermedad locorregional. En caso de diseminación tumoral microscópica al ganglio centinela, debe realizarse la evaluación complementaria PET/CT con FDG de cuerpo completo, en búsqueda de posibles metástasis a distancia.³

En un estudio realizado por Reinhardt y colaboradores se evaluó la exactitud diagnóstica mediante PET/CT con FDG, en donde se detectó en forma significativa más metástasis viscerales y no viscerales, respecto a la evaluación con imagen PET o el estudio de CT de forma aislada (con una sensibilidad calculada del 98.7% vs 88.8% y 69.7%, respectivamente). Se concluye que el PET/CT provee de manera significativa, mayor exactitud en la estadificación de los factores N y M, respecto a la imagen PET y CT aisladas.¹²

Gracias a la alta certeza diagnóstica de la evaluación mediante PET/CT con FDG, se ha logrado un impacto importante en el cambio del manejo terapéutico, así como en la estimación del pronóstico de los pacientes con MMC. Esto se ha demostrado en múltiples estudios previos, entre ellos, tenemos un estudio retrospectivo realizado por Harris y colaboradores, que involucró 92 pacientes con melanoma (84% en estadio III y IV), en donde se demostró el impacto del PET/CT con FDG. Se encontró que en el 32% de estos pacientes, fue necesario realizar cambios a la estrategia terapéutica elegida. También se determinó en forma categórica que la evaluación mediante PET/CT con FDG, no tiene mayor impacto en la estadificación de pacientes con MMC en estadios I y II.¹² Otros estudios publicados mostraron una modificación en la estrategia de tratamiento entre 15% a 49% de pacientes en estadios III o IV, después de la estadificación mediante PET/CT con FDG (**Figura 1**).¹³⁻¹⁶

Figura 2.

Imágenes de TC, PET y fusión PET-CT de un paciente masculino de 49 años sin antecedentes oncológicos, inicia sintomatología súbitamente con mareo, sudoración y hemiparesia izquierda, se sospecha lesión metastásica por CT. El estudio de PET/CT con FDG de cuerpo completo demuestra lesión cerebral parietal derecha hipermetabólica con índice lesión tejido sano de 1.70 (1a, 1b y 1c), nódulo pulmonar izquierdo (2a, 2b y 2c), lesión en axila derecha (3a, 3b y 3c) y lesión en el compartimiento psoas iliaco derecho (4a, 4b y 4c). Se confirmó el diagnóstico de MMC a nivel plantar del pie izquierdo.



Wahl reporta en su experiencia, que la estadificación realizada mediante PET con FDG, ocasiona cambios en la estrategia de tratamiento elegida previamente hasta en el 20% de los pacientes con MMC de alto riesgo. Al respecto, concluye que la integración de la evaluación mediante PET con FDG en el algoritmo diagnóstico trae como resultado una tasa de ahorro-costo de 2:1, debido a la cancelación de procedimientos innecesarios.³

Pfanneberg y colaboradores compararon prospectivamente la exactitud global y por sitio, además del impacto en el tratamiento de los pacientes con el uso del estudio PET/CT con FDG, frente a la RM para la estadificación del melanoma avanzado (estadios III y IV). Concluyendo que el PET/CT

con FDG fue significativamente más exacto en la estadificación N y en la detección de metástasis a distancia, comparada con la RM y la TC, presentando sensibilidades del 86.7% vs 78.8% y 75%, respectivamente. Mientras que la RM fue más sensible en la detección de metástasis hepáticas, óseas y cerebrales en relación al PET/CT y la TC, con 90.6% vs 79.8% y 77.1%, respectivamente (Figura 2).¹⁷

▷ LIMITACIONES DE LA EVALUACIÓN PET/CT-FDG

Aunque el MMC es uno de los tumores con mayor avidéz por la incorporación de FDG, ya que en general se conoce que la resolución espacial del equipo PET es limitada para lesiones menores de 5 mm en promedio. Además, dicha resolución es degradada tanto por el espacio entre el campo de visión y los detectores del equipo, como por los diferentes métodos para filtrar las imágenes PET, que habitualmente se aplican para su análisis posterior. Por lo que generalmente se asume, que la enfermedad micrometastásica no puede ser detectada certeramente por ninguna modalidad de imagen no invasiva. Aunque en la actualidad se promueve la mejoría en cuanto a la resolución espacial, incluso se ha publicado que los nuevos equipos pueden alcanzar una resolución de hasta 1.5 mm, aún no se encuentran disponibles ampliamente en la práctica diaria. Por lo tanto, se recomienda ampliamente la gammagrafía y biopsia del ganglio centinela, dicha evaluación es aceptada como la más efectiva para la estadificación microscópica. Se ha demostrado que la acumulación de FDG por las metástasis ganglionares, depende del involucro/invasión tumoral al ganglio en más del 50%, o de la infiltración capsular y tamaño de la metástasis. Crippa y colaboradores encontraron que la evaluación de PET con FDG detectó el 100% de las metástasis con tamaño de 10 mm o mayores, el 83% de las metástasis con tamaño entre 6-10 mm, pero sólo el 23% de las metástasis con tamaño de 5 mm o menores.

Por otra parte, la imagen PET por sí sola es menos sensible para detectar metástasis pulmonares, específicamente lesiones menores a 1 cm (micronódulos). Gritters y colaboradores¹⁸ han encontrado desde el año de 1996, una sensibilidad de sólo 15% para determinar enfermedad pulmonar metastásicas. Hoy en día, al respecto se ha mejorado notablemente gracias a la utilización de equipos “híbridos”, los cuales incorporan el anillo de CT, que trae como resultado lo que conocemos como estudios fusionados de PET/CT, por lo cual de esta forma dicha desventaja ha quedado resuelta.

Se demostró que la evaluación PET-FDG es menos sensible que la CT contrastada o la RM para la detección de metástasis cerebrales, ya que en un estudio de 38 lesiones

metastásicas, en 40 pacientes que tenían enfermedad metastásica extracraneal, la sensibilidad del PET sólo fue de 61% comparado con 99% de la RM.¹⁷ El problema que se presenta a este nivel es la captación fisiológica de la FDG por el tejido cerebral, lo que llega a enmascarar las lesiones, por lo cual siempre es recomendable realizar RM cuando se sospeche de lesiones a este nivel.¹⁹⁻²¹ También se ha demostrado, que la evaluación de PET con FDG es menos sensible para la detección de metástasis hepáticas comparado con la RM, principalmente porque que el tamaño de las lesiones está relacionada con la sensibilidad del PET.

Gran parte de las publicaciones utilizan protocolos que no incluyen la TC diagnóstica (contrastada, multiplanar y de alta resolución). Los resultados obtenidos al respecto en general consideran un incremento de la certeza diagnóstica, con mayor capacidad de detectar las metástasis en órganos sólidos y pulmonares subcentimétricas (micronódulos), que estén por debajo de la resolución de la imagen PET. Según la experiencia del Hospital de Dukes,²² se ha demostrado que el contraste oral no iónico de baja atenuación es muy útil para diferenciar asas intestinales de lesiones sospechosas de metástasis mesentéricas, peritoneales o retroperitoneales. Por otro lado, el contraste oral al ser de baja atenuación no produce artificios significativos para las imágenes PET.

El uso de contraste intravenoso en los Estados Unidos aún no se incluye de manera rutinaria, pero en centros hospitalarios de Latinoamérica se ha extendido en forma significativa debido al incremento en la certeza diagnóstica que ello ofrece, pues brinda la posibilidad de emitir una impresión diagnóstica global y por lo tanto, aumenta en forma significativa la especificidad del estudio. Desafortunadamente estos hallazgos no han sido publicados. En muchas ocasiones, la localización de las metástasis se confirma con la imagen de CT, pero algunas veces las áreas sospechosas de acumulación de FDG que se encuentran en áreas de captación fisiológica, se pueden confirmar o descartar con el componente CT del estudio. Por otra parte, pequeños nódulos que tomográficamente no cumplen con los criterios de malignidad pueden ser hipermetabólicos, por lo que son caracterizados como malignos en el estudio integral. Contrariamente se pueden presentar adenomegalia, las cuales son hipometabólicas, por lo cual se debe de concluir que corresponden a adenomegalias de tipo inflamatorias y/o reactivas.^{23,24}

En México, en las instituciones de los autores se ha protocolizado la evaluación mediante PET/CT con FDG, en la que se integra la administración de contraste intravenoso, debido a que se ha verificado que aumenta la

sensibilidad y la especificidad en forma importante y se ha considerado como la técnica de elección para estadificar, restadificar y/o valorar la eficacia del tratamiento en los pacientes con MMC. El estudio prospectivo que desarrolló Strobel y colaboradores,²⁵ determinó la exactitud del PET/CT con interpretación adicional diagnóstica del componente CT en pacientes con MMC de alto riesgo. En este estudio, se concluye que la sensibilidad del PET/CTd (PET/CT diagnóstico) con respecto al PET/CTbd (PET/CT baja dosis) fue de 98% vs 85%, la especificidad de 94% vs 86% y la exactitud diagnóstica de 96% vs 91%, respectivamente (**Figura 3**).

Otro aspecto a considerar como limitantes es la evaluación de lesiones de la piel, en algunos casos representan un problema, ya que es posible encontrar actividad focalizada en ésta debido a ciertos procesos inflamatorios locales, cambios posquirúrgicos, sitios de inyección y/o contaminación (por ejemplo, con orina), entre otros. Todos ellos nos pueden dar artificios o falsos positivos, por lo cual se debe evaluar con mucho cuidado y detalle los hallazgos encontrados en la piel, en pacientes con MMC. Al respecto, se recomienda revisar la imagen PET sin corrección de atenuación, debido a que incrementa la sensibilidad precisamente a nivel de la piel y tejido celular subcutáneo (**Figura 4**).

▷ CONCLUSIONES Y FUTURAS CONSIDERACIONES

El estudio de PET-CT con FDG y con TC diagnóstica es la técnica con mayor exactitud para la evaluación del MMC en estadios IIB y IIC, con prueba de ganglio centinela positiva, y estadios III y IV.

Este proporciona ventajas importantes comparativamente con los estudios de imagen de rutina, por lo que ha tenido un impacto significativo en los últimos años. La ventaja principal de la evaluación PET/CT con FDG, particularmente en el caso de MMC y considerando que su diseminación metastásica es impredecible, éste nos brinda la posibilidad de adquirir el estudio de cuerpo completo de manera relativamente fácil.

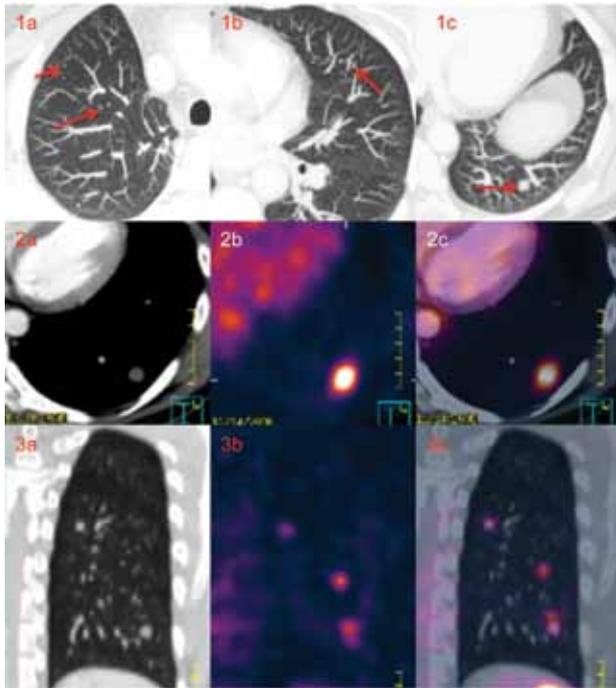
Su principal limitación representa las metástasis cerebrales, por lo que el complemento con RM está indicado. Por otra parte, el estudio PET/CT con FDG no sustituye al gammagrama con biopsia del ganglio centinela en la estadificación de la adenopatía locorregional.

Proponemos un algoritmo diagnóstico que facilite la toma de decisiones en la práctica clínica (**Figura 5**).

Las indicaciones del PET/CT con FDG para la evaluación de pacientes con MMC deben de ser muy precisas, para evitar su sobreuso o subutilización. Al día de hoy basado en las evidencias descritas y en las guías

Figura 3.

Imágenes de TC (1a, 2b y 3c) con ventana para pulmón y MIP (máxima intensidad de proyección) que demuestran múltiples nódulos pulmonares bilaterales (flechas) que miden entre 0.3 a 1.1 cm. en paciente masculino de 52 años de edad con MMC de alto riesgo. Las imágenes de PET-CT con FDG (CT, PET y fusión PET-CT) en planos axial (2a, 2b y 3c) y sagital (3a, 3b y 3c) corroboran hipermetabolismo de alto grado de los nódulos de mayor tamaño (mayores de 0.8 cm).



publicadas, se sugiere que el estudio se realice en las siguientes condiciones:²⁶

En el diagnóstico:

1. No está indicado en el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de MMC.

En la estadificación:

1. No está indicado en la evaluación del compromiso ganglionar locorregional. No reemplazar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con MMC de tronco y extremidades, en estadios tempranos I y II.
2. No está indicado como primera opción, ante la sospecha clínica para la evaluación de la presencia de metástasis a distancia en el cerebro, en pacientes con MMC en estadios avanzados. En este caso, el método de elección es la RM.
3. Está indicado para evaluar metástasis a distancia en pacientes con MMC, en estadios avanzados (III y IV).
4. Está indicado para evaluar metástasis en ganglios linfáticos a distancia, en pacientes con MMC avanzado (estadios III y IV).

Figura 4.

Imágenes PET con FDG reconstruidas con parámetros de corrección de atenuación a) y sin reconstrucción con corrección de atenuación (b). Se recomienda siempre revisar las imágenes "no-correctadas", ya que nos permite evaluar en forma adecuada, lesiones en piel y/o superficiales.

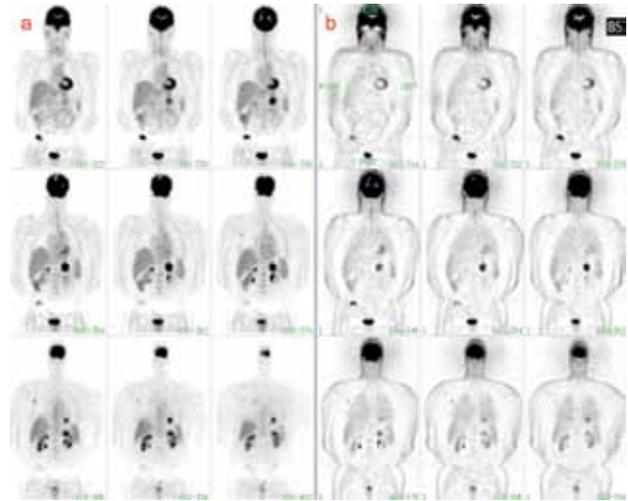
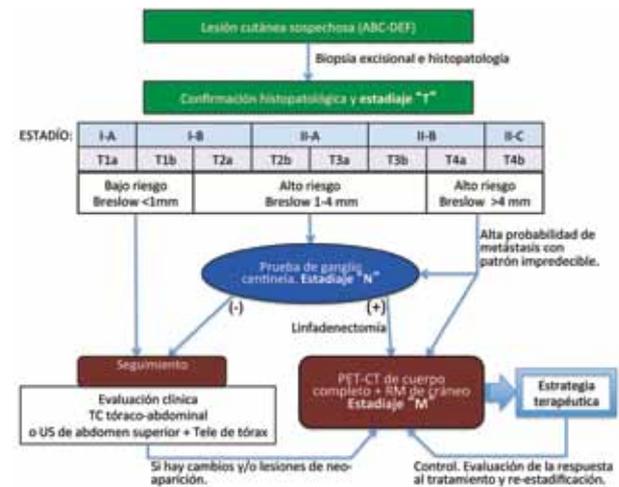


Figura 5.

Algoritmo diagnóstico para facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica.



5. Está indicado para evaluar metástasis en pacientes con MMC de bajo riesgo (estadios I y II), pero con involucro del ganglio centinela.

En la reestadificación:

1. Está indicado para definir un tratamiento quirúrgico local agresivo, en pacientes con MMC estadio III, con enfermedad localmente agresiva y estudios de extensión convencionales negativos.

En la *evaluación de la enfermedad residual tumoral*:

1. El PET/CT está indicado para evaluar la respuesta al tratamiento, en pacientes con MMC de tronco y extremidades en estadio IV.

En la *evaluación de la recurrencia*:

1. Está indicado para la evaluación de la recurrencia, en pacientes con MMC de tronco y extremidades de alto riesgo.

También la evaluación mediante PET/CT con FDG resulta de mucha utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. A medida que las opciones de tratamiento para los pacientes en estadios avanzados (enfermedad metastásica sistémica), continúan en evolución tratando de mejorar su sobrevida, se ha vuelto más frecuente la utilización del PET/CT con FDG para valorar su eficacia. De la misma forma, se encuentran en constante evolución la utilización de nuevos radiotrazadores, en un intento de mejorar la certeza diagnóstica en diversos escenarios clínicos, como por ejemplo se han desarrollado productos como fluorotimidina-F-18 para la valoración de la proliferación celular.

REFERENCIAS

1. Consultado el 22 de marzo de 2012. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/caac.20073v1>.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, GLOBOCAN 2008 database: Fact Sheet (Internet). Lyon France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Consultado el 4 de abril de 2012. http://globocan.iarc.fr/burden.asp?selection_pop=900&Text-p=World&selection_cancer=15120&Text-c=Melanoma+of+skin&pYear=2&type=0&window=1&submit=%A0Execute%A0
3. Wahl LR. Principles and Practice of PET and PET/CT. Second edition. USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2009;275-286.
4. Consultado el 22 de marzo de 2012. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#ref11>.
5. Ferlay JS, Bray F, Forman D, et al. Estimates of Worldwide burden of cancer 2008 GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
7. Consultado el 22 de marzo de 2012. <http://www.nccn.com/index.php>
8. Consultado el 22 de marzo de 2012. www.inegi.gob.mx
9. Mohr P, Eggermont MM, Hauschild A, et al. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20:vi14-21.
10. Yamada K, Brink I, Bisse E, et al. Factors influencing [F-18] 2- fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. *J Dermatology* 2005;32:316-334.
11. Ronlad BW, Edward R. PET/CT Essentials for Clinical Practice. Editorial Springer 2006;75-88.
12. Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, et al. Impact of 2-deoxy-2[F-18] fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol* 2005;7:304-308.
13. Reinhardt MJ, Joe AY, Huber A, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT Imaging for N-and M-staging of malignant melanoma : experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006;24:911-913.
14. Falk MS, Triutt AK, Coakley FV, et al. Interpretation, accuracy and management implications of FDG PET/CT in cutaneous malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2007;28:273-280.
15. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1019-1025.
16. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003;28:961-965.
17. Phanneberg C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2007;43:557-564.
18. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, et al. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993;34:1420-1427.
19. Deryk S, Neyns B, De Ridder M, et al. Utility and accuracy of 18F-FDG PET/CT in the detection of cerebral melanoma metastases. *J Nucl Med* 2010;51:507.
20. Laurent V, Trausch G, Brot O, et al. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. *Eur J Radiol* 2010;3:373-383.
21. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow up. *Ann Surg Oncology* 2010;17:1657-1661.
22. Fuster D, Chiang S, Johnson G, et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004;45:1323-1327.
23. Pfluger T, Schneider V, LaFougere Ch, et al. PET/CT in malignant melanoma: Contrast-enhanced CT (CE-CT) versus non-enhanced low-dose CT (NE-CT) *J Nucl Med*. 2009; 50:584.
24. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:822-831.
25. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, et al. High-Risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information detection of metastases. *Radiology* 2007;244:566-574.
26. Estévez JA, Acosta A, Díaz S, et al. PET-CT en pacientes con melanoma maligno. *Rev Colomb Cancerol* 2011;15:70-87.

Sarcoma Uterino: Revisión de la literatura

Uterine Sarcoma: A review of the literature

Migdania Martínez-Madrigal,¹ David Eduardo Muñoz-González,² Francisco Javier Ochoa-Carrillo,² Isidro Roberto Camacho-Beiza,³ Evelyn García-Juárez,¹ María de los Angeles Flores-Manzur.⁴

▷ RESUMEN

Los sarcomas uterinos son un grupo raro, heterogéneo y agresivo de neoplasias, que conduce frecuentemente a una diseminación y muerte temprana. En ausencia de trabajos prospectivos aleatorizados fase III, las recomendaciones de tratamiento para pacientes con sarcoma uterino son basadas en resultados de estudios retrospectivos, lo cual dificulta su manejo clínico. El tratamiento principal es la cirugía, teniendo los tratamientos adyuvantes un rol controversial. La presente revisión analiza estudios clínico-patológicos, factores pronósticos y el manejo actual de sarcomas uterinos.

Palabras claves: Sarcoma uterino, tumores mesodérmicos mixtos, leiomyosarcoma, sarcoma estroma endometrial, manejo, México.

Abstract

Uterine sarcomas are a rare and heterogeneous group of neoplasm, with an aggressive behavior leading to an early dissemination and death. In the absence of phase III, prospective randomized studies, treatment recommendations for patients with uterine sarcoma must be based on the results of retrospective studies making their management difficult. The principal treatment is surgery with a controversial role of the adjuvant therapy. The present review analyzes clinic-pathologic studies, prognostic factors and current management of uterine sarcomas.

Keywords: *Uterine sarcomas, leiomyosarcomas, endometrial stromal sarcomas, mixed mesodermal tumors, management, Mexico.*

1 Médico Adscrito. Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini". Instituto de Salud del Estado de México. México.

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

3 Médico Adscrito. Instituto de Salud del Estado de México. México.

4 Médico Adscrito. Hospital de Ginecología y Obstetricia. Instituto Materno Infantil del Estado de México. México.

Correspondencia: Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Toluca S/N, Col. Universidad. C.P. 50130. Toluca, Estado de México. México. Celular: 04455 3200 5767. Correo electrónico: migdaniammadrigal@yahoo.com.mx

▷ INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos son tumores raros, que representan hasta un 4% de los tumores uterinos. Su pronóstico es malo y existen pocos estudios prospectivos de su tratamiento y respuestas clínicas.

▷ EPIDEMIOLOGÍA DEL SARCOMA UTERINO

Tiene una incidencia mundial de 0.5 a 3.3 casos por 100 000 mujeres. Los tumores mixtos müllerinos de 0.82 por 100 000 mujeres, Los leiomiomas tienen una incidencia de 0.64 por 100 000 mujeres. Los sarcomas del estroma endometrial reportan una incidencia de 0.19 por 100 000 mujeres. Representan de forma global 3% a 4% de tumores uterinos. En estados Unidos de acuerdo a las estadísticas del 2008, se estiman 40 100 nuevos casos del cáncer de cuerpo uterino, que representa un 6%, y muertes estimadas de 7 470 que representa un 3%. En México, de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias malignas del 2003, el cáncer del cuerpo uterino se encuentra situado por sitio anatómico en general, en el lugar 16 con 1 551, representando un 1.41 de un total de 110, 094 casos, y corresponde por sitio anatómico en mujeres al cuarto lugar, con 1 552 que representa 2.16%.¹

▷ FACTORES DE RIESGO

Existen pocos estudios epidemiológicos para identificar los factores de riesgo. Se conoce que su presentación con mayor frecuencia es en mujeres de 40 a 60 años de edad, antecedente de ingesta de anticonceptivos orales y tamoxifeno. La paridad, la menarca y menopausia, no son concluyentes. El antecedente de RT pélvica representa un riesgo de un 5% al 10%. De acuerdo a la raza, es dos a tres veces mayor su incidencia en afroamericanos.^{2,3}

▷ CUADRO CLÍNICO

El principal síntoma es sangrado transvaginal (95%). Con características en cantidad variable, puede estar acompañado de dolor, fetidez o síntomas de presión pélvica. Los pacientes presentan grados diferentes de anemia. A la exploración física se encuentra útero aumentado de tamaño. El principal diagnóstico diferencial del sarcoma es el leiomioma.⁴

CLASIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS UTERINOS

La clasificación se basa en el tipo de células y lugar de origen. Cuando se refiere a “puros” es referente al mismo tipo células. Al referirse a “mixtos”, es pertenecen a más de un tipo células. “Homólogo”, que son compuestos por elementos tisulares exclusivos del útero. “Heterólogo”,

significa que son compuestos por elementos tisulares, que incluyen útero y anexos.⁵

La primera clasificación fue propuesta por Ober en 1950. La cual, en base a glándulas y estroma endometrial se encuentran los sarcomas endometriales. En el músculo liso se encuentran los leiomiomas. Y otros surgen de tejido de soporte, tales como los angiosarcoma, fibrosarcoma. Homólogos: sarcoma del estroma endometrial (miosis estromal endolinfática), fibrosarcoma, angiosarcoma, leiomioma, tumor mixto: carcinosarcoma. Heterólogos: rhabdomiomas, osteosarcomas, condrosarcomas, liposarcomas, tumor de müller mixto (tumor mesodérmico mixto).

CLASIFICACIÓN DE LA GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP (GOG)

- Sarcoma mixto mülleriano homólogo.
- Sarcoma mixto mülleriano heterólogo.
- Leiomioma.
- Sarcoma del estroma endometrial.⁶

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- Tumores mesenquimatosos.
- Sarcoma del estroma endometrial.
 - Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado.
 - Nódulo estromal endometrial.
 - Sarcoma endometrial indiferenciado.
- Leiomioma.
 - Variedad epiteliode y mixoide.
- Leiomioma no específico.
 - Mitótico, hipercelular, hemorrágico, atípico, difuso, leiomiomatosis intravascular.
 - Tumores mesenquimatosos.
 - Otros malignos, otros benignos, sarcoma endometrial y músculo.
- Tumores mixtos epiteliales y mesenquimatosos.
 - Carcinosarcoma (Tumor mixto mülleriano y carcinoma metaplásico).
 - Adenosarcoma/Carcinofibroma.
 - Adenofibroma/Adenomioma.
 - Variante atípica polipoide.^{6,7}

De acuerdo a las guías de la NCCN del 2008, se clasifican como:

- Leiomioma
- Sarcoma del estroma endometrial (antes considerado SEE de bajo grado).
- Sarcoma indiferenciado, sarcoma heterólogo puro (antes considerado SEE de alto grado).
- Carcinosarcoma, igual a sarcomas mixto mülleriano

no.⁷

¿POR QUÉ SE LLAMAN TUMORES MIXTOS MÜLLERINOS?

Los sarcomas homólogos surgen de elementos que son nativos al útero: sarcoma del estroma endometrial, leiomiomas, sarcoma del tejido de apoyo, tales como vasos o linfáticos. Los sarcomas heterólogos surgen de elementos diferentes al útero, tales como músculo esquelético, cartílago y hueso. Los tumores mixtos müllerianos ahora se llaman carcinosarcomas, siendo el tipo más común, representando el 43% de todos los casos.⁸

▷ DIAGNÓSTICO

El caso típico es una mujer con crecimiento uterino rápido, y de forma importante con sangrado transvaginal. Los estudios de imagen y hallazgos clínicos no son específicos para *sarcomas* vs otros tumores uterinos. Sin embargo la histología, el ultrasonido (US) pélvico, la resonancia magnética y la tomografía aportan datos importantes.⁹

▷ ESTUDIOS INICIALES

De acuerdo a las recomendaciones de la NCCN del 2008, se deberá de realizar: Exploración física, biopsia, citología vaginal, solicitar marcador tumoral Ca 125, y algún estudio de imagen, ya sea resonancia magnética y/o tomografía toraco-abdominal. En el departamento del Instituto Nacional de Cancerología, se realiza exploración física y se solicita biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y marcador tumoral Ca 125, biopsia de endometrio, citología vaginal, radiografía de tórax. Los estudios de imagen como tomografía toraco-abdominal y resonancia magnética, se valoran en cada caso.^{10,11}

¿Está justificada la tomografía en la evaluación inicial?

Debido a que el principal sitio de metástasis es el pulmón, la recomendación es que todos los pacientes deben someterse a tomografía torácica al conocer el diagnóstico, para detectar enfermedad oculta extrauterina. Si el diagnóstico no se conoce antes de la cirugía, se recomienda la tomografía torácica posoperatoria.⁹

El papel del marcador tumoral. El marcador tumoral Ca 125 en la valoración preoperatoria es incierto. El impacto es pronóstico, especialmente en carcinosarcoma.^{10,11}

¿Existen los sarcomas de bajo grado? Dentro de los leiomiomas, la mayoría malignos, con hiperplasia, necrosis y mitosis abundantes, atipia citológica e infiltración. Los problemas de diagnóstico surgen en los tumores del músculo liso que son menos celulares, menos atípicos y con menos actividad mitótica. No se cumplen los criterios histológicos para leiomiomas, aunque algunas de

ellas se comportan como este.¹²

Existe un estudio retrospectivo de Stanford, en donde hay tres criterios para determinar su malignidad que se basan en figuras mitóticas frecuentes, atipia nuclear significativa y presencia de necrosis. Se asigna bajo riesgo o alto riesgo para la designar a los tumores que son difíciles de clasificar, esto indica que tiene un riesgo de malignidad por encima del 10%.¹³

Dentro de los sarcomas del estroma endometrial se incluye nódulos de estroma endometrial, que se considera benigno, y los sarcomas del estroma endometrial que se consideran malignos. Estos sarcoma del estroma endometrial se componen de células que son idénticas a las del estroma de endometrio, surgen en el endometrio y pueden infiltrarse en el miometrio. Hay dos subtipos: 1) Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, compuesto de células de endometrio proliferativo, con atipia leve a moderada menor de 10 mitosis y crecimiento lento, poca frecuencia de metástasis y recurrencia.^{12,14,15} 2) Sarcoma del estroma endometrial de alto grado, estos con moderada atipia celular, igual o mayor de 10 mitosis por campo. Es difícil reconocer el origen. La mayoría de los tumores de alto grado de sarcoma del estroma endometrial se forman anaplásico, y se representan como carcinosarcomas monofásicos. Ahora se refieren como sarcomas uterinos indiferenciados. En el pasado, los sarcomas del estroma endometrial se consideraban de bajo grado.

▷ PATRÓN DE DISEMINACIÓN

Diseminación linfática es característica en el carcinosarcoma. Doss y colaboradores reportaron 18 de 45 pacientes con metástasis linfáticas. Chen observó que el 66% de los pacientes en etapa clínica I, presentaban enfermedad ganglionar en diferentes grupos.¹⁵

▷ TRATAMIENTO PARA EL SARCOMA UTERINO

El escenario es el mismo que para el carcinoma de endometrio. Se deberá de realizar estadificación. Se debe practicar histerectomía abdominal: Salpingo-oooforectomía bilateral, linfadenectomía selectiva pélvica y paraaórtica y valorar adyuvancia con quimioterapia y radioterapia. La realización de linfadenectomía es controversial.¹⁶

Para los carcinosarcomas se debe considerar la mayor posibilidad de metástasis intraabdominal y retroperitoneal, que los leiomiomas. Mayor metástasis ocultas (ganglios paraaórticos, pélvicos y epiplón) hasta en un 60%. Se considera la linfadenectomía pélvica pronóstica. La afección ganglionar es mayor en carcinosarcomas,

los leiomiomas tienen bajo riesgo de enfermedad ganglionar oculta desde un 3.5% hasta un 11%. Sin embargo, desde un 15% a 30% de los pacientes con bajo grado pueden presentar metástasis ganglionares. El tratamiento estándar es la histerectomía.¹⁷

La preservación ovárica en procedimientos es controversial. La Clínica Mayo reporta 108 pacientes con ooforectomía al momento del diagnóstico, de las cuales presentan metástasis en el 3.7% (4 de 108).¹⁸

La FIGO estadifica a los sarcomas uterinos:

Etapas I: Sarcoma confinado al cuerpo uterino (52%).

Etapas II: Sarcoma confinado a cuerpo y cérvix (66%).

Etapas III: Sarcoma confinado a la pelvis (37%).

Etapas IV: Sarcoma extrapélvico (0%).

▷ PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN SARCOMA UTERINO

El papel de la radioterapia no está claro. Se conoce que disminuye las recaídas locales, pero no tiene impacto en el periodo libre de enfermedad, ni en la supervivencia global. Está indicada cuando la invasión al miometrio representa más del 50%, y en etapas clínicas mayores de I.¹⁹

▷ PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN SARCOMA UTERINO

El fármaco de primera línea con esquema de un solo medicamento, incluyen las opciones: topotecan, paclitaxel, cisplatino, etopósido e ifosfamida. Y los esquemas combinados incluyen: doxorubicina + ciclofosfárida, doxorubicina + mitomicina + CDDP, hidroxiúrea + DTIC + etopósido e ifosfamida + doxorubicina. Las tasas de respuesta con un medicamento fueron de 0% a 17% y con esquemas combinados de 18% a 30%, asociado a mayor toxicidad. El principal es doxorubicina. En quimioterapia adyuvante, la segunda línea consiste en esquemas con un solo medicamento, incluyéndose etopósido oral, paclitaxel, gemcitabina, y los esquemas combinados doxorubicina + DTIC y gemcitabina + docetaxel. Donde se reportan tasas de respuesta con un medicamento de 0% a 21%, y en esquemas combinados de 30% a 53%. Con gemcitabina + docetaxel se reporta 9% de respuesta completa, 44% de respuesta parcial y 21% enfermedad estable. Con supervivencia de hasta 17 meses.²⁰

La quimioterapia para tumores mixtos müllerianos, en la primera línea con esquemas de un solo medicamento incluyen: cisplatino + ifosfamida. Y esquemas combinados: hidroxiúrea + etopósido. Con tasas de respuesta al platino de hasta un 19% y en esquemas combinados hasta un 32%. En la segunda línea, los esquemas de un solo medicamento incluyen paclitaxel y los esquemas

combinados no han demostrado eficacia. No se reportó quimioterapia previa exitosa. Con índices de tasas de respuesta al paclitaxel de hasta un 10%.²¹

La quimioterapia para el sarcoma estroma endometrial, la primera línea con esquemas de un solo medicamento incluyeron ifosfamida. Y en los esquemas combinados no hay ninguno con índices superiores. Con tasas de respuesta completa de 14% y parcial de 19%. Con un periodo libre de progresión de tres meses. Con supervivencia global no reportada.²²

En la enfermedad metastásica se considera administrar cisplatino y paclitaxel.²³

▷ EL SEGUIMIENTO DE ACUERDO A LAS RECOMENDACIONES DE LA NCCN/ ESMO

Recomendaciones de la Esmo: Historia clínica, examen físico y examen ginecológico, cada tres a cuatro meses, los primeros tres años. A partir del cuarto año cada seis meses, y después del quinto año de forma anual. Con citología y radiografía de tórax.

Recomendaciones de la NCCN: Exploración física cada tres a seis meses por dos años, posteriormente cada seis meses o de forma anual. Con marcador tumoral Ca 125, radiografía de Tórax y citología vaginal. Para solicitar otros tipos de estudios, deberán indicarse de acuerdo a los síntomas.

▷ FACTORES PRONÓSTICOS DEL SARCOMA UTERINO

La *etapa clínica* es el factor pronóstico más importante. En donde representa una supervivencia global en etapa clínica I de un 52%, II de un 66%, III de un 37% y IV de un 0%.²⁴

La *edad* menor de 50 años tiene una supervivencia global de 38%, supervivencia libre de recurrencia de hasta un 34%. Mayores de 50 años tienen supervivencia global de un 53%, con una supervivencia libre de recurrencia de hasta un 20%.

La *etapa reproductiva* en premenopáusica, con supervivencia global de un 44%, supervivencia libre de recurrencia de 40%. En posmenopáusica, una supervivencia global de un 39%, con supervivencia libre de recurrencia de hasta un 16%.

Respecto al *tipo histológico*, la supervivencia global para el sarcoma del estroma endometrial es de un 70%, con supervivencia libre de recurrencia de un 54%. Para los tumores mixtos müllerianos, la supervivencia global de un 45%, con una supervivencia libre de recurrencia de un 37%. Para los leiomiomas, la supervivencia global de un 19%, con una supervivencia libre de recurrencia de un 5%.

Referente al *grado histológico*, para los sarcomas del estroma endometrial una supervivencia global de 90%, con una supervivencia libre de recurrencia de hasta un 10%. Los tumores mixtos müllerianos representan una supervivencia

global de un 45%, con una sobrevida libre de recurrencia de un 37%. Los leiomiomas representan 29% de sobrevida global, con un 12% de sobrevida libre de recurrencia.

La *citología peritoneal* representa una sobrevida global cuando es negativa, de hasta un 54%, y cuando es positiva menor de un 10%

▷ DISCUSIÓN

Los sarcomas uterinos tienen pronóstico reservado, con tasas de tratamiento favorables con cirugía. El papel de adyuvancia no está demostrado con claridad.^{25,26}

REFERENCIAS

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-2150.
- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-1709.
- Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88(6):1425-1431.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-469.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1369-1374.
- Verschraegen CF, Vasuratna A, Edwards C, et al. Clinicopathologic analysis of mullerian adenosarcoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Oncol Rep* 1998;5(4):939-944.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(6):535-558.
- Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21(4):363-381.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1369-1374.
- Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):513-517.
- Peters WA 3rd, Bagley CM, Smith MR. CA-125 Use as a tumor marker with mixed mesodermal tumors of the female genital tract. *Cancer* 1986;58(12):2625-2627.
- Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000;7(5):257-281.
- Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):630-634.
- Ihnen M, Mahner S, Jänicke F, et al. Current treatment options in uterine endometrial stromal sarcoma: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5):957-963.
- Riopel J, Plante M, Renaud MC, et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):402-406.
- Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, et al. Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):158-163.
- Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, et al. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):968-974.
- Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, et al. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2001;83(1):89-94.
- Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 2004;16(4):324-327.
- Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, et al. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88(12):2782-2786.
- El Husseiny G, Al Bareedy N, Mourad WA, et al. Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):256-260.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-469.
- Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):209-212.
- O'Meara AT. Uterine sarcomas: have we made any progress? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:1.
- Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;63(2):247-253.
- Weitman HD. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:739.

Carcinoma adrenocortical funcional: Reporte de caso

Functional adrenocortical carcinoma: Case report

César Francisco García-Carrasco,¹ Yamir Ahmed Nacud-Bezies,² Absalón Espinoza-Velazco,³ María del Rosario Muñoz-Ramírez,⁴ Enrique Javier Rivera-Castillo,⁵ José Ramón Márquez-Toscano.²

▷ RESUMEN

El carcinoma suprarrenal es una patología rara. Son funcionales en el 60% de los casos, presentando síndrome de Cushing (45%), Cushing y virilización (25%), virilización (10%, en niños hasta 85%). Los tumores no funcionales se presentan como incidentalomas, a mayor edad y con peor pronóstico. Se diagnostica mediante tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), en los tumores secretores demostrando hipercortisolismo. El tratamiento potencialmente curativo es quirúrgico. En etapa IV, hay una pobre respuesta a quimioterapia y mitotano. Se debe evitar la insuficiencia adrenal posquirúrgica con el uso de esteroides.

Se presenta paciente femenina de 34 años, obesa (IMC: 55 Kg/m²), hipertensa, hipotiroidea, con insuficiencia venosa y úlceras varicosas, amenorrea, hirsutismo, dermatitis acneiforme y debilidad. Se detecta hipercortisolismo y la TAC abdominal evidencia tumoración suprarrenal izquierda. Se realiza adrenalectomía-nefrectomía izquierda, esplenectomía y pancreatectomía distal. En el posquirúrgico, presenta insuficiencia renal aguda

▷ ABSTRACT

The suprarrenal carcinoma is a rare disease. More than 60% of those tumors are functional: Cushing's syndrome (45%), Cushing and virilization (25%), virilization alone (10%, in children more than 85%). Nonfunctional tumors occur as incidentalomas in advanced age and have worse prognosis. It is diagnosed by CT or MRI. Functional tumors must to be show hypercortisolism. Potentially curative treatment is surgical resection. Advanced disease has poor response to mitotane and chemotherapy. Adrenal insufficiency post resection should be avoided with use of steroids. We present a female 34 year-old, whit morbid obesity (BMI: 55 kg/m²), hypertension, hypothyroidism, venous insufficiency and varicose ulcers, amenorrhea, hirsutism and dermatitis acneiform. Laboratories test detected hypercortisolism and an abdominal CT scan showed a giant left adrenal tumor. She underwent left adrenalectomy-nefrectomy, splenectomy and distal pancreatectomy. During postsurgical period developed acute kidney injury requiring hemodialysis, which exacerbate the postoperative adrenal insufficiency and died at the five day.

It is important detect this condition in early stages due survival rates at 5 years are: Stage I 82%, Stage II 61%, Stage III

1 Residente Cirugía Digestiva y Endocrina, IMSS UMAE N° 25. Monterrey, N.L., México.

2 Cirugía Digestiva y Endocrina, IMSS UMAE N° 25. Monterrey, N.L., México.

3 Cirugía Oncológica, IMSS UMAE N° 25. Monterrey, N.L., México.

4 Unidad de Cuidados Intensivos, IMSS UMAE N° 25. Monterrey, N.L., México.

5 Endocrinología, IMSS UMAE N° 25. Monterrey, N.L., México.

Correspondencia: Dr. César Francisco García Carrasco. Jardín del Parque #4200-A Col. Jardín de las Mitras C.P. 64300. Monterrey, Nuevo León, México. Celular: (811) 660 93 89. Correo electrónico: dr.cesargarcia@hotmail.com

requiriendo hemodiálisis, lo que exacerba su insuficiencia posquirúrgica, falleciendo al quinto día.

Es importante detectar esta patología en etapas tempranas, ya que la sobrevida a cinco años es etapa I 82%, etapa II 61%, etapa III 50% y etapa IV 13%.

Sin tratamiento la sobrevida es de seis a nueve meses aún con el uso de mitotano, su principal beneficio es disminuir los síntomas de hipercortisolismo. Actualmente, se ha mejorado la sobrevida con tratamiento quirúrgico aunado al tratamiento con mitotano y citotóxicos.

Palabras clave: Carcinoma adrenocortical, adrenalectomía, hiperadrenocortisolismo, síndrome de Cushing, México.

50% y Stage IV 13%. Without resection the survival rate is 6-9 months, even with the use of mitotane; its main benefit is to decrease symptoms of hypercortisolism. Currently the survival has been improved with adequate surgical resection and adjuvant therapy with mitotane and cytotoxic drugs.

Keywords: Adrenocortical carcinoma, adrenalectomy, hypercortisolism, Cushing's syndrome, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Adrenocortical (ACC) es una patología rara, se presenta un caso en un millón de personas por año.^{1,2} Tiene una distribución de edad bimodal en menores de cuatro años, y en la tercera y cuarta década de la vida.^{3,4} Su forma de presentación es hereditaria (asociada a otros síndromes)⁵ y esporádica, siendo ésta más frecuente.

Hasta el 60% de los ACC son secretores de hormonas,⁶ lo que genera la siguiente sintomatología: síndrome de Cushing (45%), Cushing más virilización (25%) y virilización (10%), esta última es más común en los niños (hasta 85%).^{1,7} Los tumores no funcionales producen menos síntomas, tales como dolor ocasional en flanco, masa abdominal palpable, o se detectan como incidentomas en estudios por otras causas, generalmente se detectan a mayor edad y se asocian a peor pronóstico.^{8,9}

El estudio de imagen de elección es la tomografía axial computarizada (TAC),¹⁰⁻¹² encontrando tumor adrenal grande (es decir, masa suprarrenal mayor de 4 cm, lo cual es predictivo de malignidad), unilateral, heterogéneo, con densidad > 20UH, con calcificaciones, bordes irregulares, retardo en eliminación de medio de contraste (< 50% en 10 minutos), invasión a estructuras vecinas, ganglios linfáticos aumentados de tamaño o metástasis a otros órganos.¹⁰ La resonancia magnética (RM) se utiliza como segunda línea, tiene mayor especificidad sobre todo en lesiones menores de 4 cm, al detectar lesiones hipointensas respecto al hígado en T1.¹³ La tomografía con emisión de positrones (PET) tiene una alta sensibilidad y especificidad para lesiones malignas, incluso menores de 1.5 cm, además de detectar metástasis.^{11,12,14}

En los ACC funcionales se documenta hipercortisolismo. Se toma cortisol basal en AM y cortisol en orina de 24 horas, el cual no suprime con la aplicación de esteroides exógenos (dexametasona 1 o 2 mg).¹⁵ En menor proporción se puede encontrar hiperaldosteronismo, por lo cual se debe medir aldosterona sérica, actividad de renina en plasma, potasio sérico^{15,16} o hiperandrogenismo, determinando niveles de estradiol.¹⁷

La biopsia con aspiración de aguja fina tiene poco valor, ya que no es posible distinguir adecuadamente entre una lesión benigna o maligna, incluso por patólogos experimentados, su principal utilidad es para detectar tumores metastásicos de otro sitio primario (principalmente pulmón).¹⁸

Los sitios de metástasis del ACC son hígado, pulmón, ganglios linfáticos y hueso, por lo cual debemos incluir estudios de extensión.⁴

El sistema de estadificación es quirúrgico iniciado en 1958 por MacFarland y modificado por Sullivan,¹⁹ depende del tamaño del tumor, invasión a ganglios linfáticos y metástasis distantes (**Tabla 1**).

El tratamiento potencialmente curativo es quirúrgico, sobre todo en etapas I-III. La invasión a vena cava no es contraindicación para resección.²⁰

El mitotano es la droga adrenocorticolítica de elección como adyuvante, posterior a la cirugía o para las recurrencias. En forma primaria, únicamente se utiliza en pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica o posterior a resección incompleta. Su principal función en estos casos es disminuir la sintomatología asociada al hipercortisolismo.²¹ La radioterapia no ha mostrado beneficio ni aumento en la sobrevida.

Tabla 1.

Estadificación carcinoma adrenocortical.

Tumor (T)			
T1	Tumor de 5 cm o menos, sin invasión local		
T2	Tumor de mas de 5 cm, sin invasión local		
T3	Tumor fuera de la cápsula adrenal		
T4	Tumor con invasión a órganos adyacentes		
Ganglios linfáticos (N)			
N0	Sin metástasis a ganglios regionales		
N1	Con metástasis a ganglios regionales		
Metástasis (M)			
M0	Sin metástasis distantes		
M1	Con metástasis distantes		
Estadios			
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T1-2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0

DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia. Lippincott, Williams, and Wilkins. 2005. p 1534.

► PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 34 años de edad, soltera, nulípara, obesidad mórbida (IMC: 55 kg/m²), con antecedentes de hipertensión arterial hace cuatro años, hipotiroidismo hace seis años e insuficiencia venosa complicada, con úlceras varicosas crónicas en ambas piernas de dos años de evolución. Inicia su padecimiento hace siete años al presentar incremento importante de peso corporal sin respuesta a tratamiento dietético, se acompaña de trastornos del ciclo menstrual (amenorrea), hirsutismo, dermatitis acneiforme facial y troncal, úlceras varicosas, alteraciones en la cicatrización y debilidad de las extremidades.

Es valorada en medio privado documentando hipercortisolismo, por lo que se envía al Servicio de Endocrinología para completar su evaluación. Es ingresada con diagnóstico de síndrome de Cushing. Durante su estancia se documenta hipercortisolismo que no suprime con esteroides exógenos (**Tabla 2**), se detecta diabetes

Tabla 2.

Valores de cortisol.

	Valor basal	Post-supresión 2 mg Dexametasona
Cortisol sérico AM (ng/dL)	423	267
Cortisol orina (ng/24 horas)	36693	27484

mellitus de difícil control ameritando el uso de insulina, además de requerir incremento de la dosis de hormonas tiroideas y antihipertensivos. En el examen físico se encuentra neurológicamente íntegra, facies de luna llena, hirsutismo y dermatitis acneiforme. Tórax con giba dorsal, área cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen globoso por importante páncreo adiposo, se palpa aumento de volumen en flanco izquierdo, de bordes lisos, no bien delimitado, con presencia de estrías abdominales. A nivel de extremidades presenta úlceras varicosas crónicas.

Se realiza TAC de cráneo sin alteraciones. La TAC abdominal con hallazgos de tumoración suprarrenal izquierda de aproximadamente 19.5 x 14 x 22 cm y lesión hepática en segmento V *couinaud*, probablemente metastásica (**Figura 1**). Marcadores tumorales normales, estudios de laboratorio preoperatorios únicamente con deshidrogenasa láctica elevada (1021 U/dL), hemoglobina glucosilada elevada (11.2%) resto biometría hemática, pruebas de función tiroidea, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea y electrolitos séricos, dentro de parámetros normales (**Tabla 3**).

Es valorada por el Servicio de Cirugía Digestiva y Endocrina, decidiéndose programar para laparotomía exploradora, la cual es diferida en una ocasión por descontrol glucémico, ameritando infusión de insulina. Se realiza intervención haciéndose incisión en línea media, encontrando tumoración suprarrenal de aproximadamente 30 x 20 cm, adherida a páncreas, bazo y riñón ipsilateral (**Figura 2**). Se realiza nefro-adrenalectomía izquierda, esplenectomía y pancreatectomía distal, no se palpan lesiones hepáticas. Durante el transoperatorio cursa con hipotensión, requiriendo el uso de vasopresores. Se reporta un sangrado de 1200 mL.

Ingresa a UCI, hemodinámicamente inestable manejándose con volumen, vasopresores, hidrocortisona a dosis de estrés, analgésicos, infusión de insulina, cefalosporina de tercera generación y heparina de bajo peso molecular. Continúa con apoyo vasopresor y se extuba a las 24 horas. Es egresada de UCI en el cuarto día del posoperatorio, con apoyo de norepinefrina a dosis bajas, sin datos de sangrado ni descenso de hemoglobina. La

Figura 1.

TAC abdominal.



paciente desarrolla deterioro renal progresivo (creatinina 5.12 mg/dL, urea 120 mg/dL, BUN 56 mg/dL), acidosis metabólica leve e hipervolemia con balance positivo de aproximadamente 11 L. Es valorada por el Servicio de Nefrología, se decide iniciar sesión de hemodiálisis, lo cual exacerba la insuficiencia adrenal posquirúrgica, presenta descontrol hemodinámico, choque que no responde a manejo y fallece al quinto día.

Reporte histopatológico: Tumoración de 3 300 g, carcinoma suprarrenal de 24 x 16 cm con cápsula rota. Riñón, bazo y páncreas con congestión y edema.

▷ CONCLUSIONES

Existen pocos casos de ACC reportados en la literatura mexicana, incluyendo datos de urología. La casuística con mayor número de pacientes se ha reportado en la comunidad europea.^{9,22} En etapas avanzadas, el diagnóstico no representa gran problema, ya que los datos clínicos, radiográficos o de laboratorio son muy evidentes y sugerentes de malignidad. Es importante tener una aproximación diagnóstica y alta sospecha para lesiones pequeñas (< 4 cm), con el fin de realizar el diagnóstico en etapas tempranas, ya que la sobrevida a cinco años por etapas, según

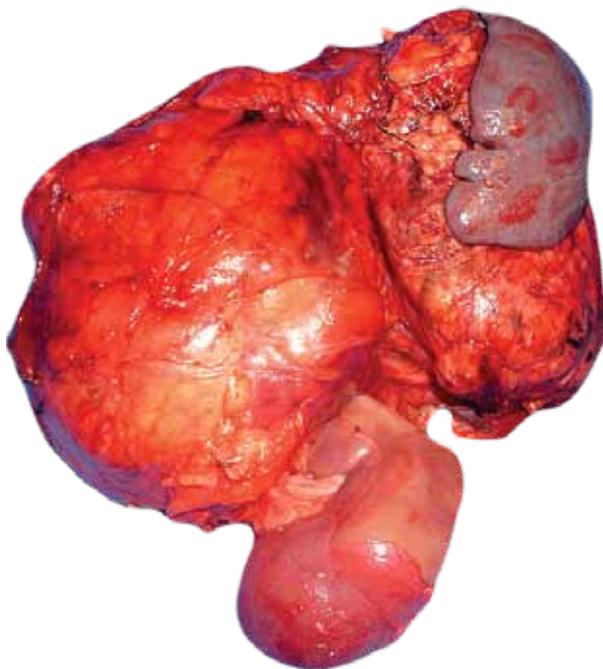
Tabla 3.

Estudios de laboratorio preoperatorios.

Leucocitos	11,900 K/uL
Hemoglobina	16 g/dL
Plaquetas	326,000 K/uL
Glucosa	174 mg/dL
Úrea	21.4 mg/dL
Creatinina	0.65 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	1021 U/L
Cloro	101 mmol/L
Sodio	137 mmol/L
Potasio	3.4 mmol/L
Tiempo de protrombina	13.7 s
Tiempo parcial tromboplastina	20.7 s
Alfafetoproteína	1.75 ng/mL
Antígeno Carcinoembrionario	3.83 ng/mL
Ca 19-9	32.8 U/mL
Ca 125	35.5 U/mL

Figura 2.

Imagen macroscópica.



el último análisis de la Asociación Europea, para la etapa I es de 82%, etapa II 61%, etapa III 50% y etapa IV 13%.²³

El ACC se puede presentar de dos formas: 1) tumor funcional en un paciente con alteraciones hormonales, hiperandrogenismo, hiperaldosteronismo o hipercortisolismo, aumento inexplicable de peso, hipertensión o

diabetes de difícil control, sobre todo en personas jóvenes, alteraciones menstruales, virilización, feminización o clínica de síndrome de Cushing o 2) presentarse como un tumor no funcional, donde la sintomatología es más vaga, caracterizada por la presencia de una masa intraabdominal, dolor en flanco, debilidad, compresión a otras estructuras, o en un paciente estudiado por un incidentaloma, donde debemos realizar una serie de estudios de imagen y laboratorio, para descartar las patologías principales que afectan a la glándula adrenal: adenoma, feocromocitoma, aldosteronoma, mielolipoma y lesiones metastásicas, entre otras.^{4,8,15}

En nuestro caso, la paciente se encontraba en estadio IV con un pobre pronóstico (13% sobrevivida a cinco años). Sin tratamiento, la sobrevivida es de seis a nueve meses, aún con el uso de mitotano, no hay mejoría en la sobrevivida (media 6.5 meses). Su principal beneficio es disminuir los síntomas de hipercortisolismo en 75%, y reducción del tamaño tumoral en un 30% de los pacientes. Sin embargo, la resección quirúrgica es más efectiva que el mitotano y se evitan los efectos secundarios, que se presentan hasta en un 20% relacionado con la dosis.^{6,9,15,21,23}

Actualmente, se ha ido mejorando la sobrevivida gracias a la combinación del tratamiento quirúrgico radical del tumor primario, resección de metástasis o ablación con radiofrecuencia, aunado a tratamiento adyuvante con mitotano solo o en combinación con citotóxicos (doxorubicina, etopósido o cisplatino), incluso en estadios avanzados.^{4,24,25}

La insuficiencia adrenal posterior a la resección o secundaria a uso de mitotano es manejada con esteroides exógenos, en un inicio hidrocortisona, posteriormente se puede utilizar prednisona. La deficiencia de la aldosterona es reemplazada con fludrocortisona, ajustando la dosis para restaurar la presión sanguínea normal y niveles de potasio y renina. En los casos en que no se logre suprimir el hipercortisolismo, ya sea con el manejo quirúrgico o el uso de mitotano, se pueden utilizar drogas que inhiban la síntesis de esteroides como el ketoconazol, metirapona, aminoglutamido o etomidato, además de agregar suplementos de potasio y/o espironolactona.^{4,6,15,21}

REFERENCIAS

1. Barlaskar FM, Hammer GD. The molecular genetics of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:343-348.
2. Castellano-Orozco M, Merayo-Chalico C, Shuck-Bello C, et al. Patología quirúrgica de la glándula suprarrenal en 20 años: casos del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Urol* 2009;69: 238-242.
3. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, et al. Adrenal cortical tumours: epidemiological and familial aspects. *Archives of Disease in Childhood* 1987;62:683-689.
4. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5.
5. Bielska M, Parviainen H, Kiveri S, et al. Origin and Molecular Pathology of Adrenocortical Neoplasms. *Vet Pathol.* 2009;46:194-210.
6. Icard P, Goudet P, Charpenay C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001;25:891.
7. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88:711.
8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637.
9. Sarah J, Stefanie H, Wolfgang S, et al. Deficits in the Management of Patients With Adrenocortical Carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:885-891.
10. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:871.
11. Leboulloux S, Dromain C, Bonniaud G, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:920.
12. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, et al. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* 2001;42:884.
13. Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:215.
14. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1713.
15. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:273.
16. Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601.
17. Baldras-Ariza J, Dávila FM. Carcinoma adrenal masculinizante. *Rev Mex Urol* 1998;58:95-99.
18. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer* 2004;102:308.
19. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978; 120:660.
20. Ojeda P, Leon A, Bay A, Spinetti G, Arnal H: Carcinoma Adrenal con invasión a vena cava inferior. A propósito de un caso. *Rev Ven Urol* 1998;45:1-4.
21. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA* 1973;223:1109.
22. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996;119:161.
23. Fassnacht M, Johansen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;115:243.
24. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:657.
25. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816.

Carcinoma de células de Merkel: Caso clínico y revisión de la literatura

Merkel cell carcinoma: Clinic case and literature review

Miguel Quintana-Quintana,¹ Juan Carlos Casarez-Price,² Nelia Noh,² Francisco Candanedo-González.³

▷ RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendocrina rara de la piel. Fue descrita en 1972 por Toker. Por su origen, expresa marcadores epiteliales y neuroendocrinos, así como falta de características morfológicas distintivas, lo que hace necesario estudio de inmunohistoquímica. Es de curso agresivo, con alto riesgo a recurrencia tanto locorregional como a distancia. El tratamiento definitivo es quirúrgico con márgenes amplios en enfermedad localizada, existe mejoría de control local y de la sobrevida global con radioterapia adyuvante. El uso de quimioterapia esta sólo indicada en enfermedad avanzada o recurrente.

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel, tumor neuroendocrino de piel, tratamiento, México.

▷ ABSTRACT

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare malignant neuroendocrine skin cancer, described by Toker in 1972. It express epithelial and neuroendocrine markers by its origin, doesn't have its own morphologic characteristics, that's why immunochemistry has an important role. It has a highly malignant course with a high risk to loco-regional and distance recurrence. Surgery with wide margins is the definitive treatment in localized disease; adjuvant radiotherapy improves in local and overall survival. The chemotherapy is just indicated in an advanced or metastatic disease.

Keywords: *Merkel cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma of the skin, treatment, Mexico.*

1 Médico Adscrito de Oncología Médica. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.

2 Residente de Oncología Médica. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.

3 Médico Adscrito de Patología. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Miguel Quintana Quintana Médico. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720. México D.F., México. Teléfono: 55 5627 6900. Correo electrónico: qquintanam@gmail.com

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia maligna cutánea rara, descrita por primera vez en 1972 por Toker.¹ Su probable origen corresponde a las células de la cresta neural, que generan las células redondas de Merkel, localizadas en el estrato basal de la epidermis y contienen gránulos secretores. Su etiología no está del todo comprendida, existen varios factores de riesgo relacionados con su patogénesis, los cuales incluyen exposición a luz ultravioleta, antecedente de carcinoma de células escamosas o carcinoma de células basales, exposición arsénico, inmunosupresión (pacientes trasplantados, SIDA) o con neoplasias hematológicas. Recientemente, se ha descrito un virus *poliomavirus* de células de Merkel presente en el 80% de las muestras.²⁻⁴ Se han documentado alrededor de 2 000 casos, desde la primera descripción en 1972. La incidencia es de 0.01-0.23 por 100 000 mil habitantes, siendo más común en personas de raza blanca.¹ El 78% se presenta en mayores de 59 años.³ Afecta a ambos géneros, siendo más frecuente en hombre.² Se desarrolla en áreas expuestas al sol, como son cabeza y cuello (50.8%), extremidades superiores e inferiores (35% a 40%) y tronco (10%),³ aunque también puede presentarse en vulva, pene, faringe o mucosas.² La presentación clínica está dada por una lesión de crecimiento rápido, pétreo, no dolorosa, eritematosa.²

El diagnóstico definitivo es por medio de inmunohistoquímica con citoqueratinas (CK) de bajo peso molecular, predominantemente CK 20, neurofilamento, enolasa neuronal específica (ENE), además de marcadores neuroendocrinos tales como cromogranina, sinaptofisina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, calcitonina, sustancia P.^{1,4,5} Su patogenia no es del todo clara, pero se conocen alteraciones en las vías de señalización, tales como Raf/MEK/ERK, en la cual está involucrada las quinasas fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) y Akt quinasa. La participación de PTEN, la delección homóloga de fosfatasa y tensinógeno en cromosoma 10, se considera que tiene un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad, esto debido a la frecuencia con la cual se presenta la pérdida heterocigótica del brazo largo del cromosoma 10 (LOH).⁶⁻⁸ La existencia de un *poliomavirus* de células de Merkel (MCV), descrito en 1953, podría explicar oncogénesis viral. Éste ADN virus interacciona con las células del hospedero mediante un antígeno T, a través de gen p53 y retinoblastoma (RB), con esto influirían en el ciclo celular de la célula huésped. Se ha encontrado hasta un 80% de integración del virus a las células neoplásicas. Su impacto clínico se está dilucidando, un estudio recién publicado de Antoine Touzé, Emmanuelle Le Bidre y colaboradores de 67

Figura 1.

Lesión de tejidos blandos ulcerada, fungada, voluminosa, lateral a rodilla izquierda A). Lesión ulcerada región inguinal izquierda B).



pacientes, demostraron la presencia de MCV en el 100% de los pacientes, de los cuales el 64.7% tuvieron títulos de anticuerpos por arriba de 10 000, quienes se asociaron a un periodo libre de progresión mayor (Hazard Ratio 4.6; 95% IC 1.7 a 12.2; $p=0.002$).⁹

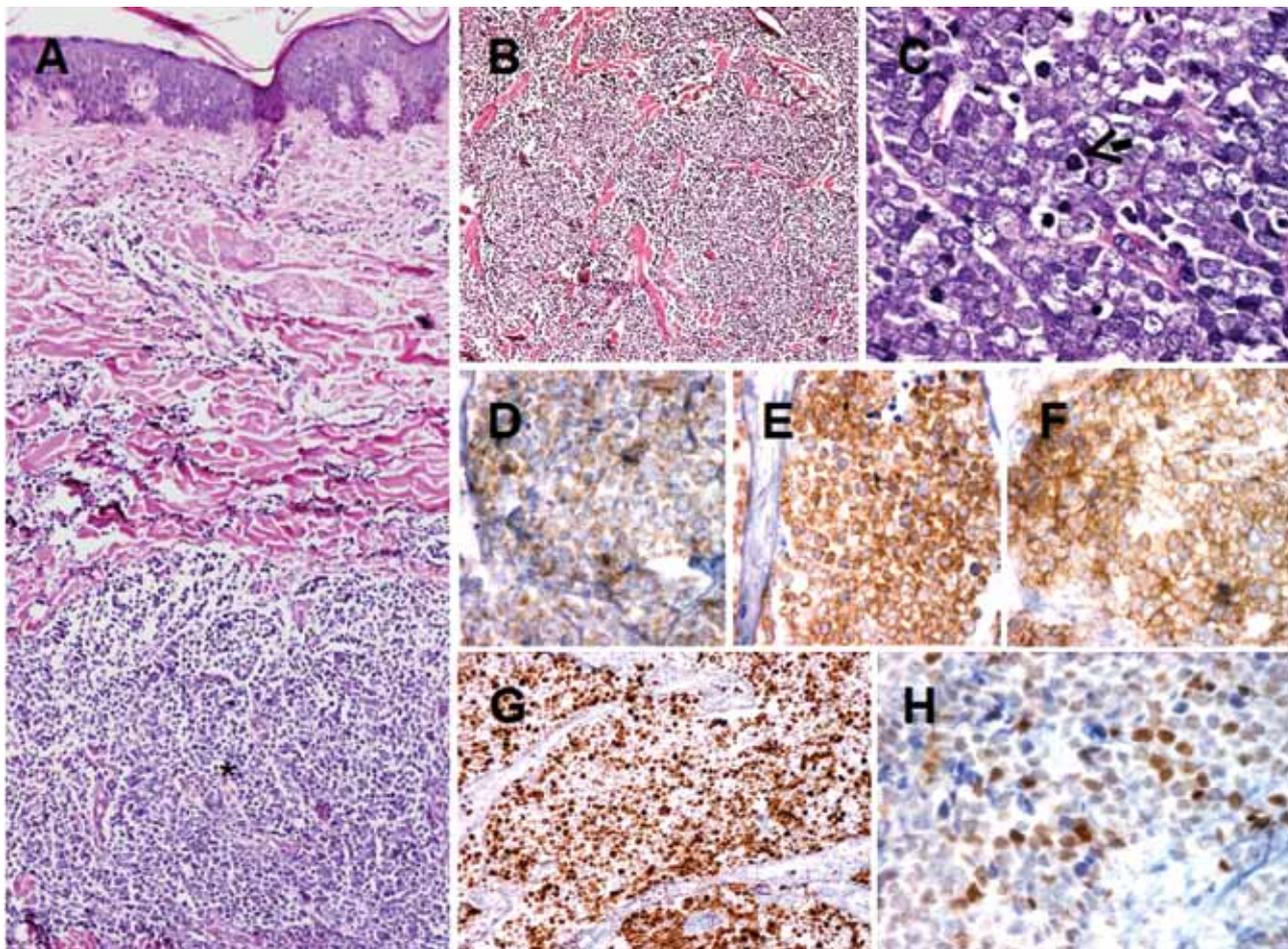
▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 70 años, costurero, inicia en junio del 2010 con lesión en tercio medio lateral de pierna izquierda de 2 cm, con crecimiento progresivo y posteriormente nueva lesión en región inguinal (**Figuras 1A** y **1B**). Por este motivo fue valorado en su hospital de zona, donde se le realiza biopsia con reporte de neoplasia maligna, siendo referido a nuestro Hospital para complementación diagnóstica y terapéutica, se realizó revisión de material histopatológico:

Hallazgos patológicos: Microscópicamente, se observa neoplasia que crece por debajo de la epidermis e infiltra en forma difusa la dermis, extendiéndose hasta el tejido celular subcutáneo. Infiltra en forma difusa con patrones de crecimiento trabecular, y en mantos sólidos de tamaño variable. La epidermis se encuentra respetada (**Figuras 2A** y **2B**). Las células neoplásicas son redondas de tamaño homogéneo y apariencia monótona. Presentan citoplasma escaso, núcleos redondos, con cromatina granular y múltiples nucleólos. Además, se identifican numerosas mitosis y cuerpos apoptóticos (**Figura 2C**). El estroma presenta septos fibrosis con numerosos vasos capilares. **Inmunohistoquímica:** Por métodos de inmunohistoquímica, las células neoplásicas mostraron positividad para cromogranina, sinaptofisina y CD56. Las células neoplásicas también mostraron intensa positividad para Ki-67, con un índice de proliferación celular del 70%. Además, presentaron intensa expresión para p53 y negativas para p63, concluyendo con el diagnóstico de Carcinoma de Células de Merkel.

Figura 2.

Carcinoma de células de Merkel. Se observa neoplasia que crece en la dermis (asterisco) y que respeta la epidermis **A)**. El tumor presenta crecimiento difuso con patrón trabecular. Las células neoplásicas son redondas de tamaño homogéneo y apariencia monótona **B)**. Las células neoplásicas muestran cromatina finamente granular y numerosas mitosis (flecha) **C)**. Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas muestran positividad citoplasmática para cromogranina **D)**. Células positivas para sinaptofisina **E)**. Células positivas para CD56 **F)**. Intensa positividad para Ki-67 **G)**. Las células muestra expresión para p53 **H)**.



Se realizó tomografía computada de tórax y abdominopélvica que evidenció actividad tumoral retroperitoneal (**Figura 3**), retrorrenal izquierda de 5.5 cm, infiltración pélvica con extensión a cavidad pélvica de 12.2 x 11.5 cm, infiltración inguinal izquierda de 7.3 x 10.8 cm, infiltración de tejido dérmico subcutáneo en tercio medio de miembro pélvico izquierdo en cara lateral, sin afectar capa muscular.

Valorado por Servicio de Radioterapia, quienes consideraron candidato a recibir radioterapia a 60Gy en 30 fracciones, las cuales recibe actualmente. Fue enviada a Servicio de Oncología Médica para inicio de tratamiento sistémico, cuenta con ECOG 1, no siendo candidato a tratamiento concomitante, por no existir beneficio en

Figura 3.

Tomografía con actividad tumoral en retroperitoneo.

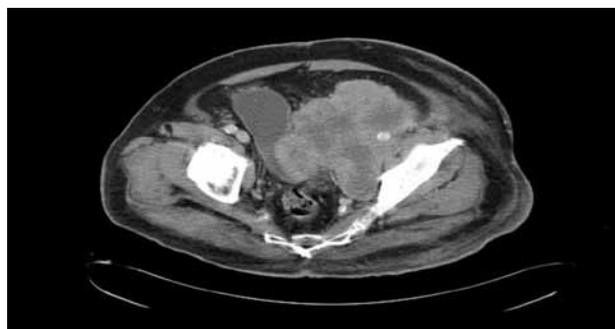


Tabla 1.

TNM actual de carcinoma de células de Merkel.

TNM actual		
Tx Tumor primario no puede ser evaluado	Nx Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar	M0 sin metástasis a distancia
T0 Sin evidencia de tumor primario	cN0 Ganglios negativos por examen físico (sin estudio de patología)	M1 metástasis más allá de los ganglios regionales M1a Metástasis a la piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos a distancia M1b Metástasis a pulmón M1c Metástasis a otros sitios viscerales
Tis Tumor primario <i>in situ</i>	pN0 Ganglios negativos por estudio de patología	
T1 Menor o igual a 2 cm en su dimensión máxima	N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales N1a Micrometástasis N1b Macrometástasis	
T2 Mayor a 2 cm, pero menor a 5 cm en su dimensión máxima	N2 en tránsito	
T3 Más de 5 cm en su dimensión máxima		
T4 Tumor primario infiltra huesos, músculos, fascias o cartílago		
Etapa clínica (EC)		
EC 0 Tis	N0	M0
EC IA T1	pN0	M0
EC IB T1	cN0	M0
EC IIA T2/T3	pN0	M0
EC IIB T2/T3	cN0	M0
EC IIC T4	N0	M0
EC IIIA Cualquier T	N1a	M0
EC IIIB Cualquier T	N1b/N2	M0
EC IV Cualquier T	Cualquier N	M1

sobrevida global. Lo consideramos candidato para manejo secuencial, con prioridad de radioterapia paliativa para el dolor y la hemorragia, secundaria a la neoplasia.

► DISCUSIÓN

El CCM consiste en una entidad rara, con pobre pronóstico (sobrevida a cinco años del 0% al 68%). Los factores que afectan a la sobrevida son el estado ganglionar, enfermedad a distancia, recurrencia y tamaño del tumor, así como márgenes estrechos en la cirugía.^{1-5,10-13} La etapificación ha sufrido cambios constantes desde la clasificación de 1992, hasta la actual del 2010 (**Tabla 1**).¹⁻³

MANEJO DEL CCM

Cirugía: Es la piedra angular del CCM, siempre y cuando sea posible (etapa clínica I, II, N1). Dentro de su abordaje

están la extensión de márgenes, biopsia del ganglio centinela, así como disección ganglionar.³ Se recomienda márgenes de 3 cm y profundidad cuando sea posible de 2 cm, en base a los estudios de Yiengruksawan y Ottl.^{1,14} La cirugía de Mohs seguida de radioterapia es usada en lesiones pequeñas, reduciendo metástasis persistentes, en tránsito y enfermedad nodal.^{3,14,15} La biopsia de ganglio centinela se recomienda en lesiones iguales o mayores de 1 cm, por el riesgo a metástasis nodal según reportes de estudios de Clark JR, Stawowy y Allen, y con disección ganglionar en caso de positividad. Sino es posible, se debe otorgar radioterapia adyuvante tanto al primario, como a la región nodal.^{3,5,15-17}

Radioterapia: Es una neoplasia radiosensible, con reportes como los del *Peter MacCallum Cancer Institute*, donde han documentado respuesta completa del tumor medible del 96%, y 4% de respuesta parcial (tasa

respuesta global del 100%).¹⁷⁻²¹ La radioterapia adyuvante ha mostrado mejorar recurrencia local y sobrevida media. Un estudio del *MD Anderson Cancer Center*, mostró que la radioterapia disminuyó riesgo de recurrencia local ($p < 0.00001$).^{20,21} Otro estudio evidenció beneficio en sobrevida media, a pacientes que recibieron radioterapia adyuvante 63 meses *vs* 45 meses quienes no recibieron, especialmente a tumores de más de 2 cm. Un estudio australiano de 72 pacientes, demostró que los pacientes que sólo eran sometidos a cirugía (38 pacientes) recaían con tiempo medio de recaída (TMR) de 5.5 meses *vs* el grupo que recibió radioterapia adyuvante, donde sólo recayeron 10 de 34 con TMR de 16.5 meses.³⁻⁵

Quimioterapia: El estudio TROG 9607 evaluó el tratamiento con radioterapia al sitio principal de enfermedad y a los nódulos, en tratamiento concomitante con carboplatino a un AUC de 4.5 y etopósido a dosis de 80 mg/m², encontrando mejoría del control locorregional y sobrevida con la aplicación de quimioterapia. No obstante, en otros tres estudios posteriores no reprodujeron dicho beneficio.^{3,22} El manejo del CCM metastásico con quimioterapia da tasas de respuesta de hasta 70%, pero la duración de ésta es corta y su impacto en sobrevida global es poca o casi nula. El tratamiento es multimodal, ya sea con radioterapia o cirugía. A pesar de que existen varios esquemas de quimioterapia simples o en combinación, los cuales incluyen terapias de combinación de cisplatino con etopósido, doxorubicina, vincristina con ciclofosfamida, o mitoxantrona, epirrubina, bleomicina, ifosfamida, no existe un esquema estándar de tratamiento. La sobrevida global es de 10 meses en enfermedad metastásica.^{1,4,5,23-28} Hay reportes anecdóticos de cura, al utilizar factor de necrosis tumoral e interferón.² Se están evaluando inhibidores de mTOR, cuyos reportes están aún en espera.³⁻⁵

REFERENCIAS

- Ruan J, Reeves M. A Merkel Cell Carcinoma Treatment Algorithm. *Arch Surg* 2009;144:582-585.
- Papamichail M, Nikolaidis I, Nikolaidis N, et al. Merkel cell carcinoma of the upper extremity: Case report and update. *World Journal of Surgical Oncology* 2008;6:1-6.
- Assouline A, Tai P, Joseph K, et al. Merkel cell carcinoma of skin current controversies and recommendations. *Rare Tumors* 2011;3:71-75.
- Goessling W, McKee P, Mayer R. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:588-598.
- Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;21:vii81-85.
- Houben R, Schrama D, Becker JC. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol* 2009;18:193-198.
- Kim D, Chung J. Akt: Versatile mediator of cell survival and beyond. *J Biochem Mol Biol* 2002;35:106-115.
- Van Gele M, Leonard JH, Van Roy N, et al. Frequent allelic loss at 10q23 but low incidence of PTEN mutations on Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001;92:409-413.
- Touzé A, Le Bidre E. High Levels of Antibodies Against Merkel Cell Polyomavirus Identify a Subset of Patients With Merkel Cell Carcinoma With Better Clinical Outcome. *JCO* 2011;20:1612-1619.
- Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG III, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-207.
- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and management. *Arch Surg* 1991;126:1514-1519.
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12.
- Dancey AL, Rayatt SS, Soon C, et al. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:1294-1299.
- Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:143-156.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, et al. Merkel cell carcinoma: Review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88:1842-1851.
- Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: Clinical behavior and treatment. *Br J Surg* 1991;78:138-142.
- Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-393.
- Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:881-885.
- Wilder RB, Harari PM, Graham AR, et al. Merkel cell carcinoma: Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. *Cancer* 1991;68:1004-1008.
- Decker RH, Wilson LD. Role of radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma of the skin. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:713-718.
- Becker G, Bottke D. Potential of radiation therapy in the multimodal management of merkel cell carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol* 2006;39:87-95.
- Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study – TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003;21:4371-4376.
- Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:2589-2595.
- Tai PT, Yu E, Winkquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/ Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-2499.
- Feun LG, Savaraj N, Legha SS, et al. Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma, Review of the M.D. Anderson Hospital's experience. *Cancer* 1988;62:683-685.
- Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest* 2006;24:780-785.
- Tai P. Merkel cell cancer: update on biology and treatment. *Curr Opin Oncol* 2008;20:196-200.
- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007;30:624-636.

Absceso tubo-ovárico que simula cáncer de ovario: Una rara entidad

Tubo-ovarian abscess mimicking ovarian cancer: A rare entity

José Sebastián Villalón-López,¹ Bruno Chávez-González.²

▷ RESUMEN

Los abscesos tubo-ováricos son una complicación aguda o crónica, asociada a la enfermedad pélvica inflamatoria. La infección es habitualmente polimicrobiana y está asociada a mujeres jóvenes con vida sexual activa, nulíparas y usuarias de dispositivo intrauterino (DIU), aunque puede llegar a aparecer en adolescentes sin vida sexual. El diagnóstico de absceso tubo-ovárico puede ser difícil, cuando no existen signos o síntomas asociados a enfermedad pélvica inflamatoria. Se han descrito casos en los que llegan a simular tumores pélvicos benignos, como miomatosis uterina y tumores malignos como cáncer de ovario o cáncer de colon. Los cambios ultrasonográficos, tomográficos o por resonancia magnética nuclear pueden llegar a ser sutiles entre tumores malignos de la pelvis y abscesos tubo-ováricos.

Presentamos el caso de una paciente de 30 años de edad, sexualmente activa y no portadora de DIU, la cual se presenta con un tumor pélvico gigante, con elevación de marcadores tumorales y sin datos o evidencia de infección. Es diagnosticada como posible cáncer de ovario y sometida a laparotomía exploradora, realizándole exenteración pélvica posterior supraelevadores, documentándose en el posoperatorio abscesos tubo-ováricos bilaterales. Recibe tratamiento médico y es egresada favorablemente.

▷ ABSTRACT

Tuboovarian abscesses are a complication associated with acute or chronic pelvic inflammatory disease. The infection is usually polymicrobial and is associated with young women sexually active, nulliparous and users of intrauterine device (IUD), although they can occur in adolescents without sexual life. The diagnosis of tuboovarian abscess can be difficult when there are no signs or symptoms associated with pelvic inflammatory disease. There have been reports in which are able to simulate benign pelvic tumors such as uterine fibroids and malignant tumors, including ovarian cancer and colon cancer. Ultrasonud changes, tomography and magnetic resonance imaging may become subtle between malignant tumors of the pelvis and tuboovarian abscesses.

We report a patient 30-years-old, sexually active and non-carrier of IUD, which comes with a giant pelvic tumor with elevated tumor markers and no data or evidence of infection, is diagnosed as possible ovarian cancer and is subjected to exploratory laparotomy performing a posterior pelvic exenteration supralevator was documented in the postoperative bilateral tubo-ovarian abscesses. Receives medical treatment and is a graduate favorably.

Keywords: *Tuboovarian abscess, pelvic inflammatory disease, ovarian cancer, Mexico.*

1 Cirujano Oncólogo. Unidad Médica de Alta Especialidad N° 48 IMSS. León, Guanajuato, México.

2 Anatomía Patológica. Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1 IMSS. León, Guanajuato, México.

Correspondencia: Dr. José Sebastián Villalón López. Departamento de Oncología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de León. Boulevard Adolfo López Mateos SN, Colonia Los Paraísos. C.P. 37000. León, Guanajuato, México. *Correo electrónico:* jsvillalon@yahoo.com.

Palabras Clave: Absceso tubo-ovárico, enfermedad pélvica inflamatoria, cáncer de ovario, México.

▷ INTRODUCCIÓN

Los abscesos tubo-ováricos son una complicación comúnmente asociada a enfermedad pélvica inflamatoria. Ocurren generalmente en mujeres jóvenes, sexualmente activas y usuarias de DIU, la cual puede simular tumores pélvicos.

Esta infección origina tejido de granulación, fibrosis densa y abscesos pélvicos. Se han documentado casos de compresión del uréter y/o intestino con hidronefrosis subsecuente, incluso estenosis intestinal y simular cáncer colorrectal.

Los síntomas más comunes asociados son dolor abdominal (85%), fiebre (60%), pérdida de peso (44%) y descarga vaginal (24%). Menos frecuentes son anemia, emaciación y leucocitosis, simulando malignidades pélvicas.

Los hallazgos de los estudios de gabinete incluyen la identificación de una masa anexial sólida o mixta con reforzamiento, afección de planos grasos periféricos de apariencia reticular e hiperdensa, presencia de DIU, hidronefrosis por efecto de masa o infiltración ureteral.

Diagnósticos diferenciales incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, absceso diverticular, endometritis, enfermedad de Crohn, neoplasias del ovario, útero, trompa de Falopio o tumores del colon o recto y tuberculosis pélvica.

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 30 años de edad, la cual ingresa al Servicio de Urgencias por dolor abdominal en meso e hipogastrio, hiporexia, pérdida de peso no cuantificada, ataque al estado general, negando fiebre, constipación y distensión abdominal. Cinco meses previos, se le diagnosticó tumor abdominal mediante ultrasonido (US) pélvico, el cual se reporta como quiste de ovario (teratoma benigno).

A la exploración física ECOG de 2, adelgazada, pálida, abdomen con aumento del perímetro abdominal, tumoración que ocupa ambos flancos, mesogastrio,

hipogastrio y ambas fosas ilíacas. No adenopatías en zonas linfoportadoras y sin ascitis.

Al tacto recto vaginal, el cérvix es central, posterior, el fondo de saco ocupado por un tumor de consistencia firme que llena la totalidad de la pelvis, no desplazable. Los parametrios no valorables. Los septos vesíco y recto-vaginal están respetados.

Destaca en los exámenes de laboratorio, hemoglobina de 6.8 g/dL, hematocrito de 22%, 10 380 leucocitos totales, 61% de estos son neutrófilos, linfocitos de 27.4%, la fosfatasa alcalina 223, proteínas totales de 5.8 g, albúmina de 3.1 g, deshidrogenasa láctica de 904 U.

Se le tomaron marcadores tumorales con Ca-125 de 124 UI/mL, antígeno Ca 19-9 de 6.98 UI/mL, antígeno carcinoembrionario de 0.2 ng/dL, alfa fetoproteína de 1 UI/mL, fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica humana de 100 mUI/mL.

Como estudio inicial a la paciente se le realizó en el Servicio de Urgencias US pélvico, que reportó un tumor quístico multiloculado con septos en su interior de hasta 0.76 cm de espesor, el índice de resistencias vasculares se encontró aumentado. No hay ascitis y el hígado es normal (**Figura 1**). Como primera posibilidad diagnóstica se considera cáncer de ovario.

El US renal muestra dilatación pielocalicial y en ambas pelvículas renales de predominio derecho, diámetro entre 12 mm y 14 mm, hay pérdida de la relación corticomedular para ambos riñones, hallazgos en relación a hidronefrosis bilateral y probable nefropatía en evolución.

Continuando con el protocolo de estudio y ante la posibilidad de cáncer de ovario, se le realizó tomografía abdominopélvica que demuestra un tumor pélvico septado, quístico y sólido, en topografía de ambos ovarios, cuerpo uterino no valorable, ectasia pielocalicial bilateral, cambios por hidronefrosis bilateral. No hay adenopatías pélvicas ni retroperitoneales, el hígado sin alteraciones, no hay presencia de ascitis, resto de la cavidad en apariencia normal. La impresión diagnóstica de la tomografía es de un tumor pélvico a considerar cáncer de ovario o tumor uterino, hidronefrosis bilateral (**Figura 2**).

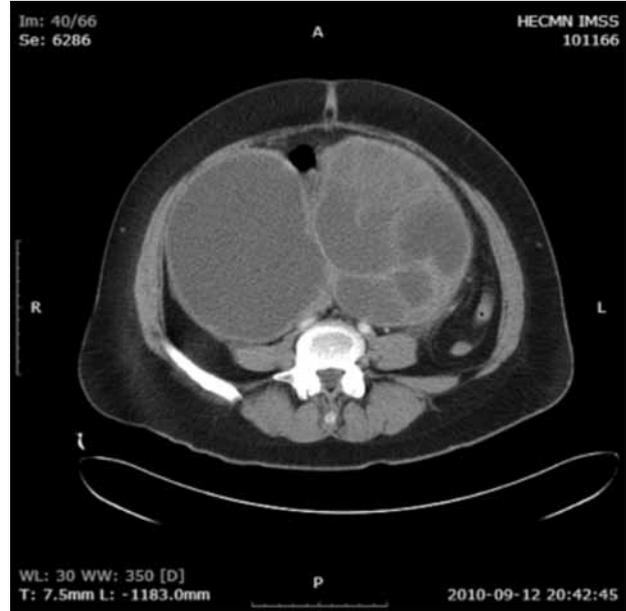
Figura 1.

Ultrasonido pélvico el cual muestra una lesión mixta, sólida y quística con septos gruesos en su interior, en topografía de ambos ovarios, la vejiga está respetada, no se aprecia ascitis.



Figura 2.

Imagen de tomografía computarizada en la cual se aprecia una tumoración que ocupa la totalidad de la pelvis multiseptada, tiene áreas quísticas y sólidas. Nótese la compresión hacia el uréter, colon sigmoides y vasos ilíacos.



Con los resultados de laboratorio y las conclusiones de los estudios de gabinete, se integra el diagnóstico de tumor pélvico y como primera posibilidad diagnóstica, cáncer de ovario de origen epitelial o germinal, por la edad de la paciente. Se decide someter a cirugía, los hallazgos quirúrgicos son de un tumor pélvico bilobulado de 15 x 18 cm y 17 x 18 cm de diámetro mayor, de consistencia firme, quístico, la porción central es sólida, el colon sigmoidees firmemente adherido a la porción posterior del tumor, los ureteros se encuentran periféricos a la lesión sin involucrarlos.

Se toma una muestra de la pared del tumor y se envía a estudio histopatológico transoperatorio, reportándose con cambios por inflamación aguda y crónica, así como un absceso, sin evidencia de células neoplásicas. Se le realiza resección en bloque del tumor y resección del colon sigmoidees, que se encuentra infiltrado por el tumor, exenteración pélvica posterior supraelevadores y colostomía terminal con bolsa de Hartmann, con un sangrado transoperatorio de 1200 cc.

Amerita transfusión de tres paquetes globulares en el posoperatorio inmediato, inicia la vía oral a las 48 horas del evento quirúrgico, la uresis de 1 600 cc a las 24 horas de la cirugía, es egresada al tercer día de operada recibiendo manejo con antibióticos de amplio espectro ambulatoriamente.

El reporte histopatológico definitivo es de útero y anexos de 3 700 g, espécimen de 29 x 18 x 15 cm de diámetro, de consistencia renitente, en su borde inferior

se encuentra cuello uterino de contorno circular de 2.5 cm de diámetro de mucosa blanca, lisa y brillante, rodete vaginal de 0.3 a 1 cm de longitud, en la cara posterior se encuentra un segmento de colon de 20 cm de longitud y 3 cm de diámetro mayor, el intestino está fusionado a la pieza quirúrgica, la mucosa del colon es normal. Al corte, el canal endocervical es permeable, la pared uterina de 1.5 cm de espesor sin tumor, la cavidad endometrial con contenido purulento, mucosa de 0.2 cm, ambas trompas con quistes multiloculados con paredes y tabiques de hasta 0.2 cm de espesor. Contienen líquido purulento amarillo verdoso. Peso drenado de la pieza de 350 g (**Figuras 3 y 4**).

El diagnóstico histopatológico corresponde a una cervicitis crónica leve inespecífica, endometritis, endocervicitis crónica, miometrio sin alteraciones, enfermedad pélvica inflamatoria abscedada bilateral. Absceso tubo-ovárico de 1.5 L en cada lado, el colon sigmoidees con colitis crónica leve no específica, los extremos quirúrgicos se encuentran viables. La tinción de Gram revela cocos (+), compatibles con *staphylococcus sp.*

A las seis semanas de operada, la evolución de la paciente es satisfactoria, no hay evidencia de infección ni peritonitis. Se decide someter a cirugía para reinstalación del tránsito intestinal, procedimiento que se lleva a cabo sin complicaciones.

Figura 3.

Imagen de la lesión en su cara anterior. Hacia la parte inferior se logra notar lo que corresponde al margen vaginal (flechas), en la porción central (*) se aprecia el cuerpo uterino.

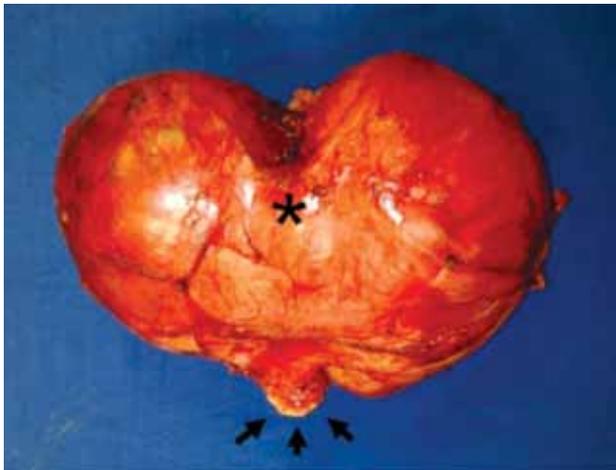
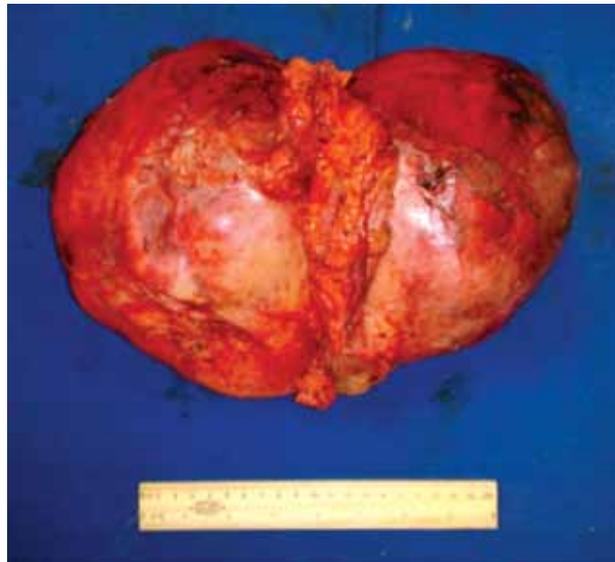


Figura 4.

Producto de exenteración posterior, en donde se observa un segmento de colon sigmoides adherido al tumor uterino conformado por ambas salpinges.



▷ DISCUSIÓN

Los abscesos tubo-ováricos han sido reconocidos como una complicación crónica, asociada a la enfermedad pélvica inflamatoria. Estos pueden simular tumores malignos de la pelvis, habiéndose descrito reportes donde simulan cáncer de ovario o cáncer de colon.¹⁻⁴

Los factores predisponentes asociados al desarrollo de abscesos tubo-ováricos incluyen: actividad sexual, múltiples parejas sexuales, nuliparidad, episodios previos de enfermedad pélvica inflamatoria, nivel socioeconómico bajo y el uso de DIU.⁵

Habitualmente se presentan en mujeres jóvenes sexualmente activas, aunque se han reportado algunos casos en mujeres o niñas sin actividad sexual.^{6,7}

La flora microbiana de la enfermedad pélvica inflamatoria y los abscesos tubo-ováricos generalmente es polimicrobiana, habiéndose aislado gérmenes como *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, otras especies de *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*, otros gérmenes menos frecuentes como *Bacteroides* que generan abscesos pélvicos.⁸ *Mycobacterium tuberculosis* que puede simular cáncer de ovario y carcinomatosis peritoneal; casos de *Actinomyces*, infección en la que se demuestran gránulos de sulfuro en el análisis microscópico de la pieza quirúrgica.¹⁻¹⁴

Las manifestaciones clínicas son las asociadas a enfermedad pélvica inflamatoria. Usualmente, las pacientes se presentan con fiebre, calosfrío, dolor abdominal, náusea, descarga vaginal y sangrado uterino anormal. El

diagnóstico de absceso tubo-ovárico puede ser difícil, principalmente cuando no existen síntomas y signos que sugieran la existencia de una infección.¹⁻⁵ Se han documentado casos de adherencias intestinales extensas, perforación o fistulización de abscesos tubo-ováricos a la vejiga o el colon.⁵⁻⁸

En casos de actinomicosis pélvica, los síntomas igualmente suelen ser inespecíficos simulando manifestaciones por neoplasias pélvicas, endometriosis, pelviperitonitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, sigmoiditis, apendicitis complicada e incluso tuberculosis peritoneal.¹⁰

Los estudios de laboratorio suelen revelar la presencia de leucocitosis con neutrofilia. La determinación sérica de Ca-125 habitualmente es normal, aunque se ha mencionado que puede elevarse en una variedad de condiciones benignas como son endometriosis, salpingitis, embarazo ectópico y neoplasias benignas del ovario.³

El estudio inicial en la evaluación de los tumores pélvicos sigue siendo el US.⁵ Los cambios ultrasonográficos observados en los abscesos tubo-ováricos son: masa aneural en el fondo de saco con colecciones de fluido adyacentes. Esta lesión bien puede ser sólida, quística o mixta.¹² Estos cambios son inespecíficos y pueden ser indistinguibles de múltiples patologías benignas y malignas de origen ginecológico, lo cual dificulta el diagnóstico.

Los cambios que aparecen en la tomografía abdominopélvica son: masa uniforme de paredes gruesas y septos internos, desplazamiento anterior del mesosalpinx engrosado, éste es un cambio común el cual indica que la masa es de origen anexial. Pueden existir además burbujas de gas, lesiones llenas de líquido y paredes gruesas, engrosamiento del ligamento uterosacro en lesiones posteriores. El rectosigmoides y el uréter son los órganos que con mayor frecuencia son involucrados por los abscesos tubo-ováricos.¹²

Las imágenes de resonancia magnética en caso de duda, habitualmente muestran una masa pélvica, con una intensidad baja o intermedia en T1 y señales heterogéneas de alta intensidad en T2. La intensidad de las señales puede variar de acuerdo al contenido del absceso.^{5,10,13}

La tomografía por emisión de positrones (PET/CT)¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG) ha sido utilizada para la evaluación de malignidades ginecológicas incluido el cáncer de ovario, además se ha empleado también en una gran variedad de procesos infecciosos como son los abscesos.

En los casos de absceso tubo-ovárico existe captación intensamente uniforme de FDG, con un centro hipermetabólico, pudiendo ser la captación bilateral.^{5,14}

Ocurren algunas dificultades en la interpretación del FDG PET/CT cuando hay captación anexial bilateral, ya que se ha descrito además de los abscesos tubo-ováricos en mujeres premenopáusicas, tuberculosis diseminada, cáncer de ovario, linfoma de ovario y metástasis al ovario.⁵

Los estudios de tomografía computada, US, resonancia magnética nuclear y aún los de FDG PET/CT, proveen un excelente detalle anatómico pero no son específicos en el diagnóstico de absceso tubo-ovárico o cáncer de ovario. Una gran variedad de entidades benignas y malignas extraováricas, comparten similitudes que pueden recordar cáncer de ovario. De esta forma, se debe tomar en cuenta dentro del diagnóstico diferencial a los tumores benignos del ovario, el cáncer de ovario, la miomatosis uterina, los endometriomas o los quistes del ovario.^{12,15}

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con sospecha de tumores pélvicos, cáncer de ovario citorreducible o abscesos tubo-ováricos. Indicaciones generalmente aceptadas de cirugía para abscesos tubo-ováricos son signos de ruptura y drenaje peritoneal o extraperitoneal del absceso, falla al tratamiento médico y en casos de diagnóstico incierto.¹ Además en los casos con ruptura del absceso a vejiga, uréter, colon o rectosigmoides.

En un reporte de Yoo-Kyung L y colaboradores² del *Seoul National University Hospital* en una paciente con actinomicosis pélvica, que simula cáncer de ovario avanzado por invasión en la raíz de la arteria mesentérica inferior y de los músculos vesicales, recibió manejo con tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía requiriendo de exenteración posterior. La confirmación histológica definitiva fue de actinomicosis pélvica con formación de gránulos de sulfuro y abscesos e invasión en el útero, rectosigmoides y apéndice. Debido a los estudios preoperatorios obtenidos en esta paciente se consideró como primera posibilidad la de cáncer de ovario y fue sometida a cirugía de citorreducción, dados los hallazgos quirúrgicos y el estudio transoperatorio se decidió realizar la resección en bloque del tumor y el recto.

▷ CONCLUSIONES

Los abscesos tubo-ováricos pueden simular neoplasias del ovario, colon o útero, los síntomas de la enfermedad son inespecíficos. Puede haber elevación de marcadores tumorales por la infección. Los estudios de gabinete como US, tomografía, resonancia magnética nuclear e incluso el FDG PET/CT pueden ser inespecíficos.

En el caso que nos ocupa, la paciente se presenta sin datos de un proceso infeccioso, con ataque al estado general, sin antecedente de uso de DIU, con elevación de Ca-125 y una tomografía que demuestra un gran tumor pélvico multiseptado, lo que sugiere la posibilidad de cáncer de ovario. Por tal razón es sometida a cirugía con intento de citorreducción, debido a los hallazgos transquirúrgicos se decide realizar resección en bloque del útero y el colon sigmoide.

Debido al diagnóstico histopatológico definitivo de absceso tubo-ovárico, la paciente recibe tratamiento con antibióticos con una evolución satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Song-Nan C, Chen M. Tuboovarian abscess mimicking malignancy: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2000;99:779-782.
2. Yoo-Kyung L, Jae-Man B, Yeon-Jin P, et al. Pelvic actinomycosis with hydronephrosis and colon stricture simulating an advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:154-156.
3. Macri CI, Vasilev SA. Highly elevated Ca125 and tubo-ovarian abscess mimicking ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:143-144.
4. Yegüez JF, Martínez SA, Sands LR, et al. Pelvic Actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: A case report and a review of the literature. *Am Surg* 2000;66:85-90.
5. Rakheja R, Makis W, Hickeson M. Bilateral tubo-ovarian abscess mimics ovarian cancer on MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:223-228.
6. Ashrafjanjooei T, Harirchi I, Iravanlo G. Tubo-ovarian abscess in a virgin girl. *Anticancer res* 2011;9:247-250.
7. Dogan E, Altunyurt S, Altindag T, et al. Tubo-ovarian abscess mimicking ovarian tumor in a sexually inactive girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:351-352.

8. Seoud MA, Kanj SS, Habli M, et al. Brucella pelvic tubo-ovarian abscess mimicking a pelvic malignancy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:277-278.
9. London AM, Burkman RT. Tubo-ovarian abscess with associated rupture and fistula formation into the urinary bladder: Report of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1113-1114.
10. Peters WA, Peavy E, Corwin DJ, et al. Tuboovarian sigmoid fistula after cesarean section: A case report. *J Reprod Med* 1987;32:937-938.
11. Acquaro P, Tagliabue F, Confalonieri G, et al. Abdominal wall actinomycosis simulating a malignant neoplasm: Case report and review of the literature. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:247-250.
12. Kim SH, Kim SH, Yang DM, et al. Unusual causes of tubo-ovarian abscess: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics* 2004;24:1575-1589.
13. Hawnaur JM, Reynolds K, McGettigan C. Magnetic resonance imaging of actinomycosis presenting as pelvic malignancy. *Br J Radiol* 1999;72:1006-1011.
14. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77.
15. Levine CD, Patel UJ, Ghanekar D, et al. Benign extraovarian mimics ovarian cancer. Distinction with imaging studies. *Clin Imaging* 1997;21:350-358.