

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12, NÚM. 1, ENERO - FEBRERO 2013

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

Los macrófagos, ángeles o demonios

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Sobreexpresión de PTP1B induce mayor proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama

Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tumores primarios de mediastino: serie de casos en el Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico

Cáncer de ovario avanzado (Etapa clínica IIIC). Resultados del tratamiento quirúrgico en 100 pacientes

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Nuevos fármacos en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: acetato de abiraterona

La relación médico-paciente-familia en Oncología

Claustrofobia en pacientes de trasplante de médula ósea

## CASOS CLÍNICOS

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides

Metástasis coroidea por cáncer mamario como primer sitio de recurrencia

## SEMBLANZA

Semblanza del Académico Dr. Francisco Tenorio González





# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**  
Presidente

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Secretario

**Dra. Araceli Castellanos Toledo**  
Tesorera

## Vocales

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

## Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

## Consejeros

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

## Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca  
Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,  
D.F., C.P. 06760  
Tel. 55 74 14 54 /  
Fax 55 84 12 73  
smeo@prodigy.net.mx  
www.smeo.org.mx

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

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



ELSEVIER

## Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:  
Pedro Turbay Garrido

Enero - Febrero 2013, Vol. 12, Núm. 1

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

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

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

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

**DR. ENRIQUE LÓPEZ 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 PÉREZ AMADOR DEL CUETO**

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología Molecular

**DR. KUUAHYAMA LUNA ORTIZ**

Cabeza y Cuello

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES**

Editor Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. FELIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA**

Calvo

**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. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

Piel y melanoma

**DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO**

AGUILAR

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

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 mamaros

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Macrophages, angels or demons **1**  
*Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.*

### ORIGINAL ARTICLES

- PTP1B overexpression induces greater cell proliferation in primary cultures of breast cancer **4**  
*Osvaldo Hernández-Flores, et al.*

- Outcome of children with hepatoblastoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez **10**  
*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

- Primary mediastinal tumors: a case series from a pediatric Emergency Department **19**  
*Raúl Montiel-Esparza, et al.*

- Advanced ovarian cancer (Clinical stage IIIC). Results of surgical treatment in 100 patients **24**  
*Alfonso Torres-Lobatón, et al.*

### REVIEW ARTICLES

- New drugs in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate **32**  
*Lucía Martínez-Hernández, et al.*

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- Los macrófagos, ángeles o demonios **1**  
*Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Sobreexpresión de PTP1B induce mayor proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama **4**  
*Osvaldo Hernández-Flores, et al.*

- Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez **10**  
*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

- Tumores primarios de mediastino: serie de casos en el Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico **19**  
*Raúl Montiel-Esparza, et al.*

- Cáncer de ovario avanzado (Etapla clínica IIIC). Resultados del tratamiento quirúrgico en 100 pacientes **24**  
*Alfonso Torres-Lobatón, et al.*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Nuevos fármacos en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: acetato de abiraterona **32**  
*Lucía Martínez-Hernández, et al.*

## Contents

The doctor-patient-family relationship in Oncology 41

*Cinthya Elizabeth Arzate-Mireles, et al.*

Claustrophobia in patients of bone marrow transplantation 49

*Norma Angélica González-Luis, et al.*

### CLINICAL CASES

Hematodermic neoplasm: plasmacytoid dendritic cell tumor 54

*María de Jesús Nambo-Lucio, et al.*

Choroidal metastasis from breast cancer as the first site of recurrence 61

*Raquel Gerson-Cwilich, et al.*

### SEMBLANCE

Portrait of Acad. Dr. Tenorio Francisco González Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo 68

## Contenido

La relación médico-paciente-familia en Oncología 41

*Cinthya Elizabeth Arzate-Mireles, et al.*

Claustrofobia en pacientes de trasplante de médula ósea 49

*Norma Angélica González-Luis, et al.*

### CASOS CLÍNICOS

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides 54

*María de Jesús Nambo-Lucio, et al.*

Metástasis coroidea por cáncer mamario como primer sitio de recurrencia 61

*Raquel Gerson-Cwilich, et al.*

### SEMBLANZA

Semblanza del Académico Dr. Francisco Tenorio González Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo 68

# Los macrófagos, ángeles o demonios

## *Macrophages, angels or demons*

Francisco Javier Ochoa-Carrillo,<sup>1</sup> Alejandro Bravo-Cuellar.<sup>2</sup>

Los macrófagos son células del sistema mononuclear fagocítico (SMF), que se originan en la médula ósea, como monoblastos, y luego se diferencian en promonocitos y monocitos. Pertenecen a la serie mielo-cítica. De la médula ósea emigran y se localizan al interior y fuera de los órganos linfáticos, su periodo de vida y fenotipo dependen de su origen y microambiente (**Tabla 1**), algunos de ellos se pueden diferenciar en células dendríticas.

Estas sorprendentes células constituyen la segunda población celular del sistema inmune, y son parte crucial de la inmunidad innata. Son capaces de secretar más de 100 productos biológicamente activos y poseen más de 100 receptores de superficie celular, sus funciones van desde actividades arcaicas evolutivamente, como la fagocitosis, hasta actividades muy evolucionadas como la presentación de antígenos.<sup>1</sup> Así pues, en la actualidad se considera que intervienen en tres funciones preponderantes del hospedero: inflamación-regeneración de tejidos, procesos inmunológicos y homeostasis.

Para ello, llevan a cabo siete funciones:<sup>1</sup>

- 1) Fagocitosis de microorganismos y algunas células.
- 2) Eliminación de células viejas, detritus y cuerpos extraños.
- 3) Regulación de hematopoyesis.
- 4) Interacción bidireccional con linfocitos.
- 5) Presentación de antígenos para montar respuesta inmune específica.
- 6) Secreción de más de 100 productos biológicamente activos.
- 7) Actividad antitumoral.

Clásicamente se considera que, para que los macrófagos logren su plena actividad deben pasar de un estado de reposo a un estado de activación por señales, primero de INF- $\gamma$ , y luego una segunda señal dada por el lipopolisacárido (LPS). Desde el punto de vista

funcional, se dividen las células del SMF en dos grandes grupos: macrófagos tipo 1 (M1) y macrófagos tipo 2 (M2). Tratamiento con INF- $\gamma$  o LPS induce macrófagos M1, que se consideran proinflamatorios y secretan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, que promueven la generación de linfocitos Th1, especies reactivas de oxígeno y derivadas de óxido nítrico y pueden destruir células tumorales. Mientras que el tratamiento con IL-4 o IL-13 induce M2, los cuales secretan interleucinas antiinflamatorias como la IL-10, y factor de crecimiento semejante a insulina, promueven regeneración de tejidos y angiogénesis. Es importante considerar que estas células pueden cambiar de fenotipo, por ejemplo, la fagocitosis de células en apoptosis por macrófagos de tipo M1, los desactiva y puede transformar en macrófagos tipo M2.<sup>2,3</sup>

La teoría de la vigilancia inmunológica y la teoría de la immunoedición señalan el importante papel que juegan los macrófagos en contra y a favor de las células tumorales, de hecho desde los años 70's se sabe que los macrófagos asociados a tumor conocidos (TAM, por sus siglas en inglés) son los leucocitos predominantes, y su presencia puede ser asociada a buen o mal pronóstico.

Las células del SMF dentro del contexto de las teorías mencionadas, se sabe que pueden combatir a las células malignas mediante dos mecanismos, la citotoxicidad que es un fenómeno irreversible, o por citostatismo no muere la célula pero pierde su capacidad de dividirse.<sup>4</sup>

La utilización de macrófagos contra las células tumorales tiene muchas ventajas, sobre las células NK o los linfocitos antitumorales específicos T o B:<sup>5</sup>

1. El espectro antitumoral es mucho mayor que el de las células NK, ni siquiera es especie específico.
2. Los macrófagos activados inespecíficamente pueden actuar contra tumores inmunogénicos, débilmente inmunogénicos o no inmunogénicos.

3. Aparentemente los macrófagos son las últimas células afectadas por la inmunosupresión que genera el cáncer.
4. Macrófagos no activos, pueden ser activados in vitro para destruir células tumorales.
5. Los macrófagos son capaces de diferenciar entre células extrañas, tumorales y células normales.
6. No se han reportado casos de resistencia a la citotoxicidad de macrófagos a líneas celulares tumorales, contrariamente a lo que pasa con las células NK.
7. La obtención de monocitos de sangre periférica es muy fácil de hacer, estos pueden activarse in vitro y reinyectarse al mismo paciente.

Sin embargo, como la mayor parte de las cosas que suceden en ciencia, lo que fluye en un sentido, también puede fluir en sentido contrario. Así pues, también es ampliamente conocido que los macrófagos pueden favorecer el desarrollo de las neoplasias por diferentes mecanismos. De hecho, esta dualidad se pone de manifiesto en que los TAMs pueden ser proinflamatorios al producir INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 y poseer actividad antitumoral, así como correlacionarse con buen pronóstico, pero en una gran variedad de tumores como en cáncer de mama, próstata, ovario, cérvix, pulmón y melanoma cutáneo, los TAMs son considerados antiinflamatorios y se relacionan con pronóstico pobre.

Los TAMs facilitan el crecimiento tumoral a través de:<sup>3</sup>

1. Quimiocinas: Los TAMs que son reclutados mediante el estímulo de la quimiocina CCL2 (proteína quimiotactante de monocitos) son relacionados con mal pronóstico. Los macrófagos tipo M2, pueden promover linfocitos Th2 y células T reguladoras.
2. Angiogénesis: Los tumores no pueden crecer más de 2 a 3 mm<sup>3</sup>, y dar metástasis si no están vascularizados. Los TAMs localizados dentro de tumores sólidos, favorecen la angiogénesis. Los TAMs inducen angiogénesis a través de VEGF, PDGF, TGF- $\beta$  y un miembro de la familia FGF, que promueve angiogénesis en gliomas, carcinomas de células escamosas de esófago, próstata, vejiga y mama. También liberan los macrófagos metaloproteinasas de matriz, que favorecen la angiogénesis, como la 1, 2 3, 9 y 12.
3. Linfoangiogénesis: Los TAMs en tumores de cérvix humanos, promueven la linfoangiogénesis mediante VEGF-C y VEGF-D, con la subsecuente formación de metástasis linfáticas. Se ha sugerido que macrófagos inducen linfoangiogénesis mediante su incorporación

**Tabla 1.**

Diferentes nombres y localizaciones de las células del sistema mononuclear fagocítico.

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Médula ósea y sangre periférica | Monocitos                          |
| Sistema nervioso central        | Microglia                          |
| Hígado                          | Células de Kupffer                 |
| Pulmones                        | Macrófagos alveolares              |
| Serosas                         | Macrófagos pleurales, peritoneales |
| Hueso                           | Osteoclastos                       |
| Tejido conectivo                | Histiocitos                        |

directa en la lámina endotelial, o por estimulación de la división de células endoteliales linfáticas.

4. Crecimiento tumoral: La infiltración de TAMs se correlaciona positivamente con la proliferación de las células tumorales, como es el caso del cáncer de mama, cáncer endometrial y renal. Experimentalmente mediante la eliminación de TAMs, se demostró que son esenciales para el crecimiento de tumores. Asimismo, la metaloproteinasa MMP9 puede participar en el crecimiento tumoral. Los macrófagos tipo M2 secretan IL-10 que inhibe la acción citotóxica de células T, inhibiendo las linfocitos Th1 y la citotoxicidad NK activada por interleucinas.
5. Metástasis: Se conoce sinergia entre células de cáncer de mama y los TAMs para generar migración celular. Metaloproteinasas, IL-1- $\beta$ , catpesina B, entre otras, han sido reportadas para inducir metástasis.
6. Inmunosupresión: El TGF- $\beta$  juega un papel crucial, tanto de la inmunidad innata como adaptativa, y promueve la polarización de los macrófagos hacia el tipo M2, inhibe a las células NK, decrece el número de células dendríticas y la presentación de antígenos. La secreción de IL-10 por TAMs, inhibe la maduración de células dendríticas y la liberación de INF- $\gamma$ . El macrófago es el principal productor de prostaglandina E2, potente inmunosupresor. Además, los TAMs se relacionan de manera importante con las células madre tumorales.

Así pues, después de toda esta evidencia, es de esperarse que células del SMF capaces de secretar más productos biológicamente activos, que ni los mismos

hepatocitos, y que son un verdadero puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, tengan una compleja relación con las células tumorales. El fenotipo que adoptan entre el tipo M1 y el tipo M2, muy lábil, ha dificultado su estudio, a pesar de su enorme potencial antitumoral. Para uso terapéutico de base o adyuvante son fáciles de obtener y modularlos *in vivo* o *in vitro*, y dirigirlos hacia los sitios donde se requieren, casi con toda seguridad, con menos efectos colaterales que inmunoterapia con factores solubles o la quimio y radioterapia. Así pues, la verdadera pregunta a contestar en relación a las células del SMF es, ¿de qué depende su fenotipo M1 y M2 y cómo poder modularlo?

## REFERENCIAS

1. Andrade-Jurado JL, Martín-Ruiz A, Bravo-Cuellar A. Anestesia y Respuesta Inmune en el Paciente Quirúrgico. 1ª edición. Guadalajara, Jal., México: Universidad de Guadalajara; 2003. p. 1-28.
2. Biswas SK, Sica A, Lewis CE. Plasticity of macrophage function during tumor progression: Regulation by distinct molecular mechanism. *Journal of Immunology* 2008;180:2011-2017.
3. Hao NB, Lü MH, Fan YH, et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:948098.
4. Bravo-Cuellar A, Scott-Algara D, Metzger G, et al. Enhanced activity of peritoneal cells after Aclacinomycin administration. *Cancer Research* 1987;47:3477-3484.
5. Bonita IL, Ben-Efrain S. Involvement of inflammatory mediators in macrophage antitumor activity. *Journal of Leukocyte Biology* 1993;54:613-625.

1 Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Canceología de México. México D.F., México.

2 Jefe de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), IMSS. Guadalajara, Jal., México.

*Correspondencia:* Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo.  
Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI,  
Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.,  
México. Teléfono: (52-55) 5568 5013.  
*Correo electrónico:* ochoacarrillo@prodigy.net.mx

# Sobreexpresión de PTP1B induce mayor proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama

## *PTP1B overexpression induces greater cell proliferation in primary cultures of breast cancer*

Osvaldo Hernández-Flores, José Esparza-López, Elizabeth Escobar-Arriaga, Eucario León-Rodríguez, María de Jesús Ibarra-Sánchez.

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** Diversos estudios han demostrado que la proteína fosfatasa de tirosina (PTP1B), juega un papel clave en la regulación de diversas vías de señalización celular. Estudios recientes han demostrado que PTP1B participa en la vía de HER2, en la iniciación de la tumorigénesis en cáncer de mama. Reportes previos han demostrado una regulación positiva de la PTP1B sobre la expresión de HER2. No obstante, se desconocen los efectos que esto implica sobre el desarrollo tumoral.

**Objetivo:** Evaluar el papel de la expresión de PTP1B en procesos biológicos, como la proliferación de células de cáncer de mama.

**Material y métodos:** Se realizaron ensayos de proliferación en cultivos celulares, en los cuales se sobreexpresó PTP1B mediante transfección de plásmidos.

**Resultados:** La sobreexpresión de PTP1B confiere una mayor capacidad proliferativa a las células tumorales, con un incremento del 80% en la tasa de proliferación.

**Conclusión:** La sobreexpresión de PTP1B se asocia a un incremento en la proliferación celular. Esto abre la

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Several studies have shown that the protein tyrosine phosphatase (PTP1B) plays a key role in several signaling pathways. Recent studies have shown that PTP1B participates in the initiation of tumorigenesis mediated by Her2 in breast cancer. Previous reports demonstrated the upregulation of the expression of PTP1B on Her2, yet unknown effects that this implies on tumor development.

**Objective:** To assess the role of PTP1B expression in biological processes such as proliferation in cell cultures of breast cancer.

**Material and methods:** Cell proliferation assays were performed in cell cultures, which are overexpressed in PTP1B by transfection of plasmids.

**Results:** Overexpression of PTP1B confers greater proliferative capacity in tumor cells with a 80% increase in the proliferation rate.

**Conclusion:** Overexpression of PTP1B is associated with increased cell proliferation. This opens the possibility to investigate new prognostic markers in breast cancer and development of new molecular targets, such as the use of PTP1B inhibitors as therapy aimed at reducing the proliferation and metastatic potential of tumor cells.

posibilidad a la investigación de nuevos marcadores pronósticos en cáncer de mama y al desarrollo de nuevos blancos moleculares, ya que se puede considerar el uso de inhibidores de PTP1B como terapia dirigida a disminuir la proliferación y el potencial metastásico de las células tumorales.

**Palabras clave:** Proteína PTP1B, proteína HER-2, proliferación celular, cáncer de mama, México.

**Keywords:** PTP1B protein, HER-2 protein, cell proliferation, breast cancer, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

La fosforilación de proteínas en residuos de tirosina es una de las modificaciones postraduccionales más importantes, que las células utilizan para regular respuestas celulares. La regulación de este proceso es crucial para varios efectos biológicos que incluyen la proliferación, diferenciación, migración y muerte celular. Además, representa un punto de control para la integración de señales extracelulares y su conversión en respuestas celulares. Los niveles de fosforilación de proteínas en residuos de tirosina se encuentran estrechamente controlados, por una acción coordinada de dos tipos de enzimas llamadas proteínas tirosinas cinasas (PTK, del inglés *protein tyrosine kinase*) y las proteínas fosfatasa de tirosina (PTP, del inglés *protein tyrosine phosphatase*).<sup>1</sup> Las PTK's se encargan de añadir un grupo fosfato sobre residuos de tirosina de proteínas sustrato, causando un cambio estructural y promoviendo las interacciones entre proteínas en las cascadas de señalización celular. La acción de las PTK's es regulada por la acción de las PTP's, las cuales se encargan de remover un grupo fosfato de un residuo de tirosina de una proteína sustrato. La alteración del balance normal entre la actividad de las PTK's y PTP's, resulta en una fosforilación aberrante de residuos de tirosina, la cual ha sido ligada a la etiología de varias enfermedades, incluyendo el cáncer.<sup>2-5</sup>

Las PTP's constituyen una gran familia estructuralmente diversa, altamente regulada y que puede tener efectos estimulatorios o inhibitorios.<sup>6</sup> En el genoma humano se han identificado un total de 107 PTP's, las cuales están divididas en receptores y no receptores.<sup>7</sup> El dominio catalítico de las PTP's contiene aproximadamente 280 aminoácidos y presentan un residuo de cisteína conservado, que es requerido para la actividad catalítica. La defosforilación de los sustratos ocurre a través de un mecanismo de dos pasos, que consiste en la formación de un intermediario que se forma a través de un

enlace covalente de fosfato-PTP, que subsecuentemente se hidroliza.<sup>6</sup>

La función principal de las PTP's es revertir la acción de fosforilación de las PTK's. Además, las PTP's pueden potenciar acciones de las PTK's, este modo de sinergia aumenta las señales mitogénicas conduciendo a transformación y proliferación celular.<sup>1-6</sup>

La PTP1B (PTPN1) y TC-PTP (PTPN2) fueron las primeras PTP's del tipo no receptor identificadas.<sup>8</sup> La PTP1B fue purificada de la placenta humana, tiene un peso de 50kD, contiene un dominio catalítico de 37kD hacia su extremo N-terminal (residuos 1-300), seguido de una región reguladora de cerca de 80 a 100 residuos, y un dominio de localización en la membrana (residuos 400-435), que ancla la enzima a la cara citoplasmática del retículo endoplásmico.<sup>9,10</sup> Su actividad catalítica es estrechamente controlada por su localización en la superficie del retículo endoplásmico, que puede restringir su acceso a los sustratos. Además, existen otros cuatro mecanismos que operan en tándem para regular la actividad de PTP1B, que son la oxidación, la fosforilación, sumoilación y proteólisis.<sup>11</sup>

Diversos estudios han demostrado que PTP1B juega un papel clave en la señalización de vías metabólicas, y es un blanco terapéutico prometedor para la diabetes mellitus y la obesidad, ya que esta proteína participa en la regulación negativa en la señalización de los receptores de la insulina y la leptina. La delección del gen de *PTPN1* en ratones causa hipersensibilidad a la insulina, y está asociada con un incremento marcado de la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y sus blancos.<sup>12-14</sup> La PTP1B también puede inhibir la señalización de otros RTK's, tales como los receptores de PDGF y HGF,<sup>15-18</sup> mientras que la sobreexpresión de PTP1B en fibroblastos inhibe la transformación por oncogenes, que incrementan la fosforilación de tirosinas incluyendo HER2, Src,

Bcr-Acl, Crk y Ras.<sup>19-21</sup> También es requerida para la activación de las GTPasas de Rac y Ras. Además, también puede activar a Src mediante defosforilación de la tirosina 527 (Y527), localizado hacia el extremo carboxilo terminal de la cinasa.<sup>22-24</sup>

La PTP1B se encuentra localizada dentro de un mapa genético en el cromosoma 20 en la región q13.1-q13.2.<sup>25,26</sup> Se ha demostrado que la ganancia o amplificación de la región del cromosoma 20q13, está asociada a pobre pronóstico en cáncer de mama.<sup>27</sup> No obstante, no hay datos que evalúen la sobreexpresión de PTP1B en neoplasias malignas, como factor condicionante de pobre pronóstico. Esto es contrario a lo que inicialmente se pensó, que tenían propiedades antioncogénicas a través de la regulación negativa de la actividad oncogénica de las PTK's. Sin embargo, datos recientes han demostrado que estas fosfatasa se encuentran involucradas en la regulación positiva de vías de señalización en cáncer. La PTP1B es un regulador positivo de la señalización Ras, lo cual fue demostrado en fibroblastos deficientes de PTP1B.<sup>28</sup> Estudios recientes han demostrado que PTP1B participa en la vía de HER2, en la iniciación de la tumorigénesis en cáncer de mama. La inhibición de la expresión de PTP1B fue asociada con la disminución de la fosforilación de Erk, sugiriendo que participa en esta vía de señalización en la tumorigénesis de tumores mamarios.<sup>28,29</sup>

Recientemente, se ha asociado a PTP1B en la progresión y metástasis de líneas celulares de cáncer de mama y modelos murinos.<sup>29,30</sup> En estudios realizados en nuestro laboratorio se ha demostrado que PTP1B, modula de forma positiva la expresión de HER2 en células tumorales de glándula mamaria,<sup>31</sup> aunque el mecanismo que ejerce PTP1B sobre HER2 aún no está bien establecido.

El objetivo de este estudio es determinar el efecto de la expresión de PTP1B, sobre procesos biológicos como la proliferación celular en cultivos de cáncer de mama. Consideramos que la expresión de PTP1B probablemente puede conferir a las células tumorales, una mayor agresividad en base a la modulación de la proliferación. De ser así, PTP1B tendría una importante utilidad pronóstica y terapéutica para el desarrollo de blancos moleculares.

## ► MATERIAL Y MÉTODOS

### CULTIVO DE CELULAS DE CÁNCER DE GLÁNDULA MAMARIA

Los cultivos celulares MBCDF y MBCD25 fueron generados previamente en el laboratorio a partir de explantes derivados de una biopsia, obtenida a partir de una

mastectomía radical (Protocolo aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", referencia 159).

### PURIFICACIÓN DE PLÁSMIDOS

Los plásmidos utilizados fueron pcDNA4A (vector vacío, sin PTP1B), pcDNA4 myc-PTP1B WT (vector con PTP1B). La purificación por *Maxiprep* con el kit QIA-GEN® se realizó de acuerdo al protocolo indicado por el fabricante. Se realizó la determinación o cuantificación de la cantidad de DNA por medio del *nanodrop*.

### TRANSFECCIONES

Se transfectaron las células MBCDF, MBCD25 mediante el protocolo de lipofectamina *plus reagent*. Se colocó 1µg de plásmido (pcDNA4A y pcDNA4-myc PTP1B WT).

### ENSAYO DE WESTERN BLOT

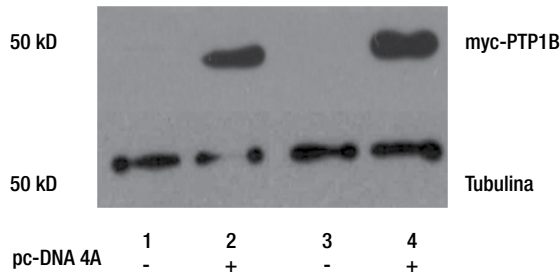
Las células se lisaron en buffer de lisis que contiene 50mM HEPES (pH 7.4), 1 mM EDTA, 250mM NaCl, 1% de Nonidato P-40, 10mM NaF, 1mM vanadato de sodio y 1X mezcla de inhibidores de proteasa (Complete, EDTA free, Roche). Treinta microgramos de proteína fueron sometidos a una electroforesis en un gel de poliacrilamida desnaturizante, y se transfirió a una membrana inmobilon-P PVDF® (Millipore Corp Bedford, MA). La membrana se bloqueó una hora con leche 5% en PBS Tween. Posteriormente, se incubó con los anticuerpos primarios anti-myc toda la noche a 4°C. Se incubó con el anticuerpo secundario de ratón por 45 minutos. La señal fue visualizada por quimioluminiscencia, y se expuso a una película radiográfica (Kodak®).

### PROLIFERACIÓN CELULAR

Se realizaron ensayos de proliferación celular, para lo cual se sembraron 5 000 células/cm<sup>2</sup> en placas de 24 en medio RPMI – 1640 suplementado con 10% de SFB. Tras la siembra celular, éstas se cultivaron durante cinco días en estufa a 37°C con una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se fijaron con glutaraldehído al 1.1% en PBS, durante 20 minutos los días 0, 1, 3 y 5. Al completarse los cinco días, se procedió a la tinción de las placas con cristal violeta durante 20 minutos, posterior a lo cual se realizaron lavados con agua de las placas para retirar el exceso de colorante. Una vez completado, se dejaron solubilizar las células en 400 µl de ácido acético al 10% durante 20 minutos. Por último, la absorbancia de la solución se midió mediante espectrofotómetro a 595 nm en un lector de microplaca (Biorad 680 Microplate Reader®). Los

**Figura 1.**

Western Blot de la transfección transitoria y expresión de PTP1B WT, en cultivos primarios de cáncer de mama (MBCD25 y MBCDF). Los carriles 2 y 4 demuestran la actividad de myc-PTP1B, posterior a la transfección del plásmido pc-DNA4A. Los carriles 1 y 3 corresponden a los controles transfectados con el vector vacío.



resultados se expresaron como el incremento del número de células a partir del día cero.

## ► RESULTADOS

### SOBREEXPRESIÓN DE PTP1B EN LÍNEAS CELULARES Y CULTIVOS PRIMARIOS DE CÁNCER DE MAMA

Para evaluar la participación de PTP1B en procesos biológicos como la proliferación celular, se realizó la transfección de plásmido pc-DNA4 vacío (EV) y el que contiene el cDNA de myc-PTP1B en su forma silvestre (WT), en cultivos primarios de cáncer de mama (MBCDF y MBCD25). La sobreexpresión de PTP1B fue evaluada mediante *Western Blot* usando un anticuerpo anti-myc, lo que demuestra que PTP1B está sobreexpresado en estas células (**Figura 1**). Los resultados muestran que los carriles transfectados con el vector vacío (carriles 1 y 3) no hay expresión de myc-PTP1B, mientras que en los carriles donde se expresó PTP1B (carriles 2 y 4), se encontró la expresión de myc-PTP1B.

### EFFECTO DE LA EXPRESIÓN DE PTP1B SOBRE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Para evaluar el efecto de la sobreexpresión de PTP1B sobre la proliferación, las células MBCD25 EV, MBCD25 WT, MBCDF EV y MBCDF WT transfectadas de manera estable, fueron usadas en ensayos de proliferación a cinco días. Observamos un incremento significativo en la proliferación en las líneas celulares que expresan PTP1B WT, el cual fue evidente al día tres y cinco de incubación. Estos resultados indican que la expresión de PTP1B posee un efecto proliferativo sobre las células tumorales de cáncer de mama, lo cual demuestra que esta fosfatasa ejerce acciones estimuladoras a nivel de la proliferación

celular (**Figura 2**), lo que representa un hallazgo descrito por primera vez en este trabajo. De manera notable, los efectos proliferativos más sobresalientes se observaron en la línea celular MBCD25 que sobreexpresa PTP1B (WT), con una diferencia del 80% de incremento comparada con la línea transfectada con el vector vacío (EV).

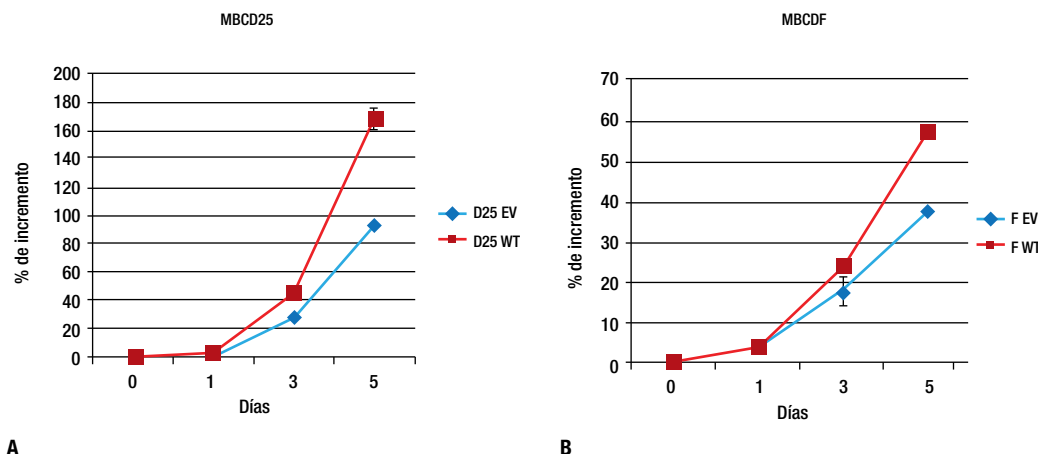
## ► DISCUSIÓN

La expresión de PTP1B ha sido asociada en la oncogénesis en diversas neoplasias (por ejemplo, cáncer esofágico, mama, ovario y colon). Sin embargo, el mecanismo biológico por el cual PTP1B facilita la progresión del cáncer de mama, no se ha esclarecido por completo. Estudios previos en modelos murinos han demostrado que la ausencia de expresión de PTP1B en los tumores mamarios (NDL2/PTP1B  $-/-$ ), confiere un retraso en el desarrollo tumoral y una frecuencia menor de metástasis pulmonares.<sup>29,30</sup> En humanos, no existen estudios que evalúen el papel de PTP1B como factor pronóstico, los datos existentes se dirigen a la amplificación de la región del cromosoma 20q13, donde está situado el gen de *PTP1B*, y se ha encontrado que la amplificación de esta región se asocia a un pobre pronóstico en cáncer de mama.<sup>27</sup> Otros estudios han demostrado que PTP1B activa a c-Src y la vía de Ras, defosforilando la tirosina inhibidora (Y527), lo que sugiere un papel oncogénico.<sup>22-24</sup>

En este estudio se demostró que la sobreexpresión de PTP1B en cultivos primarios de cáncer de mama, se asocia a un incremento significativo de la proliferación celular. Se puede plantear que el aumento en la capacidad proliferativa de las células con sobreexpresión de PTP1B ubicando a esta fosfatasa como un componente de la maquinaria de señalización que favorece la expresión, y por ende, un aumento en la actividad del receptor HER2, favoreciendo así una señalización prolongada río abajo de HER2, lo que favorecería un aumento en la capacidad proliferativa de las células. Otros estudios sugieren que el fenotipo proliferativo de *HER2/neu* está mediado por c-jun, y la ruptura de la adherencia celular mediada por STAT3.<sup>32,33</sup> Estos datos nos indican que PTP1B confiere al menos, en modelos *in vitro*, un factor de mal pronóstico en cáncer, ya que su expresión se asocia a una mayor tasa de proliferación probablemente mediada por la sobreexpresión de HER2. Esto último, además, nos sugiere que la expresión de PTP1B puede favorecer el desarrollo de metástasis al conferir a las células tumorales una mayor capacidad de migración. Estos datos coinciden con los resultados encontrados en modelos murinos, donde la ausencia de PTP1B se asocia a un periodo libre de desarrollo tumoral mayor, y a una menor incidencia de metástasis pulmonares. Estos hallazgos justifican el

**Figura 2.**

Curvas de proliferación celular. **A)** MBCD25 WT con un porcentaje de incremento al día cinco del 170%, comparado con el 90% de la línea con el vector vacío (EV). **B)** MBCDF WT con una diferencia en el porcentaje de incremento más discreta en comparación con el vector vacío, 58% vs. 38%, respectivamente.



estudio de PTP1B como factor pronóstico, en cáncer de mama en humanos.

## ► CONCLUSIONES

Recientemente, en nuestro laboratorio demostramos que PTP1B regula positivamente la expresión de HER2 en cultivos celulares de cáncer de mama, con un efecto dosis- respuesta, lo que sugiere que PTP1B es un modulador de la expresión del receptor HER2.<sup>31</sup> Sin embargo, se desconocen los factores que favorecen la sobreexpresión de este receptor. Tratando de definir cuál es el papel biológico de PTP1B en cáncer de mama, en este trabajo sobreexpresamos PTP1B en cultivos primarios de glándula mamaria. Confirmamos uno de los efectos ya descritos anteriormente en el laboratorio, donde la sobreexpresión de PTP1B confiere un aumento en la expresión de HER2. Para evaluar el impacto en el desarrollo tumoral, valoramos el efecto de PTP1B sobre la proliferación celular. Los resultados muestran que la sobreexpresión de PTP1B confiere una mayor capacidad proliferativa a las células tumorales, con una diferencia de hasta el 80% en la tasa de incremento.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Protocolo apoyado por el Conacyt 102825.

## REFERENCIAS

- Jiang ZX, Zhang ZY. Targeting PTPs with small inhibitors in cancer treatment. *Cancer Metastases Reviews* 2008;27(2):263-272.
- Hunter T. The Phosphorylation of proteins on tyrosine: its role in cell growth and disease. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998;353:583-605.
- Zhang ZY. Protein tyrosine Phosphatases: prospects for therapeutics. *Current Opinion Chemical Biology* 2001;5(4):416-423.
- Arena S, Benvenuti S, Bardelli A. Genetic analysis of the kinome and phosphatome in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2005;62:2092-2099.
- Ventura JJ, Nebreda AR. Protein kinases and phosphatases as therapeutic targets in cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2006;8:153-160.
- Östman A, Hellberg C, Bohmer FD. Protein-tyrosine phosphatases and cancer. *Nature Reviews* 2006;6:307-320.
- Andersen JN, Mortensen OH, Peters GH, et al. Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains. *Molecular and Cellular Biology* 2001;21:7117-7136.
- Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2006;7:833-846.
- Tonks NK, Diltz CD, Fischer EH. Purification of the major protein tyrosine phosphatases of human placenta. *The Journal of Biological Chemistry* 1988;263:6722-6730.
- Frangioni JV, Beahm PH, Shifrin V, et al. The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its amino acid C-terminal sequence. *Cell* 1992;68(3):545-560.
- Woodford TT, Rhodes JD, Dixon JE. Expression of a protein tyrosine phosphatase in normal and v-src-transformed mouse 3T3 fibroblasts. *The Journal of Cell Biology* 1992;117(2):401-414.
- Bourdeau A, Dube N, Tremblay ML. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases, regulation and function: the roles of PTP1B and TC-PTP. *Current Opinion in Cell Biology* 2005;17:203-209.
- Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999;283:1544-1548.
- Klaman LD, Boss O, Peroni OD, et al. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B deficient mice. *Molecular and Cellular Biology* 2000;20:5479-5489.
- Liu F, Chernoff J. PTP1B associates with and is tyrosine phosphorylated by epidermal growth factor receptor in cultured cells. *Biochemical Journal* 1997;327:139-145.
- Haj FG, Markova B, Klaman LD, et al. Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by protein tyrosine phosphatase-1B. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278:739-744.
- Lammers R, Bossenmaier B, Cool DE, et al. Differential activities of protein tyrosine phosphatases in intact cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1993;268:22456-22462.

18. Kakazu A, Sharma G, Bazan HE. Association of protein tyrosine phosphatases (PTPs)-1B with c-Met receptor and modulation of corneal epithelial wound healing. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2008;49:2927-2935.
19. Brown-Shimer S, Johnson KA, Hill DE, et al. Effect of protein tyrosine phosphatase 1B expression on transformation by the human neu oncogene. *Cancer Research* 1992;52:478-482.
20. LaMontagne KRJ, Hannon G, Tonks NK. Protein tyrosine phosphatase PTP1B suppresses p210 bcr-abl induced transformation of rat-1 fibroblasts and promotes differentiation of K562 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(24):14094-14099.
21. Liu F, Sells MA, Chernoff J. Suppression of oncogene-mediated transformation of rat 3Y1 fibroblasts by protein tyrosine phosphatase 1B requires a functional SH3-ligand. *Molecular and Cellular Biology* 1998;18:250-259.
22. Bjorge JD, Pang A, Fujita DJ. Identification of protein tyrosine phosphatase 1B as the major tyrosine phosphatase activity capable of dephosphorylating and activating c-Src in several human breast cancer cell lines. *The Journal of Biological Chemistry* 2000;275:41439-41446.
23. Anderie I, Schulz I, Schmid A. Direct interaction between ER membrane-bound PTP1B and its plasma membrane-anchored targets. *Cell Signal* 2007;19(3):582-592.
24. Liang F, Lee SY, Liang J, et al. The role of protein-tyrosine phosphatase 1B in integrin signaling. *The Journal of Biological Chemistry* 2005;280:24857-24863.
25. Brown SS, Johnson KA, Lawrence JB, et al. Molecular cloning and chromosome mapping of the human gene encoding protein phosphotyrosyl phosphatase 1B. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1990;87:5148-5152.
26. Forsell PA, Boie Y, Montalibet J, et al. Genomic characterization of the human and mouse protein tyrosine phosphatase-1B genes. *Gene* 2000;260:145-153.
27. Tanner MM, Tirkkonen M, Kallioniemi A, et al. Independent amplification and frequent co-amplification of three nonsynthetic regions on the long arm of chromosome 20 in human breast cancer. *Cancer Research* 1996;56(15):3441-3445.
28. Arias RL, Saha S, Villamar CO, et al. Activation of Src by protein tyrosine phosphatase 1B is required for ErbB2 transformation of human breast epithelial cells. *Cancer Research* 2009;69(11):4582-4588.
29. Julien SG, Dubé N, Read M, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency or inhibition delays ErbB2-induced mammary tumorigenesis and protects from lung metastasis. *Nature Genetics* 2007;39(3):338-346.
30. Bentes AM, Neel BG. Protein-tyrosine phosphatase 1B is required for HER2/Neu-induced breast cancer. *Cancer Research* 2007;67(6):2420-2424.
31. Consultado el 21 de enero de 2013. <http://132.248.9.195/ptd2012/enero/0675891/Index.html>
32. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *The EMBO Journal* 1996;15(2):254-264.
33. Yuan G, Qian L, Shi M, et al. HER2-dependent MMP-7 expression is mediated by activated STAT3. *Cellular Signalling* 2008;20(7):1284-1291.

# Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

## *Outcome of children with hepatoblastoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Miguel Ángel Palomo-Colli,<sup>1</sup> Luis Enrique Juárez-Villegas,<sup>1</sup> Pablo Lezama-Del Valle,<sup>2</sup> Analli Ellieth Cruz-Carrasco,<sup>1</sup> Humberto Peña-Del Castillo,<sup>1,3</sup> Marta Zapata-Tarrés.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático más frecuente en la infancia, su sobrevida en la actualidad supera el 70%. El factor pronóstico principal es la etapa clínica.

**Objetivo:** El objetivo del presente artículo es describir las características clínicas y la supervivencia a dos años, en una cohorte de niños con HB (2005-2011).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y comparativo de pacientes con HB, tratados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), entre enero de 2005 y enero de 2011.

**Resultados:** Se incluyeron 61 casos, 10 pacientes tenían antecedente de prematuridad y ocho peso bajo al nacer. No existió predominio de género. La edad media al diagnóstico fue de 2.7 años (DE  $\pm$  2.7). El 51.8% tuvo trombocitosis. Los niveles de alfa-fetoproteína fueron

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Hepatoblastoma (HB) is the main hepatic tumor in childhood and its survival is over 70%. The main prognosis factor is the clinical stage.

**Objective:** To describe clinical features and survival in a cohort of children with HB (2005-2011).

**Material and methods:** We realized a descriptive, retrolective, retrospective and comparative study of patients with HB treated at Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) between January 2005 y January 2011.

**Results:** Sixty-one patients were included. We identified 10 patients with prematurity and eight with low weight at birth. No sex predominance was seen. Age average at diagnosis was 2.7 years (DE  $\pm$  2.7). The 51.8% had thrombocytosis. Alfa-fetoprotein levels were over 100 ng/mL in 94.5% of cases. More frequent histological subtypes was epithelial one (n=36; 59%). Stage distribution: I (42.1%), III (38.6%) and IV (17.5%). Neoadjuvant chemotherapy was given in 34 patients.

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

2 Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F., México.

3 Facultad de Medicina, Universidad de Sonora. Hermosillo, Son., México.

4 Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Marta Zapata Tarrés. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur N° 3700-C, Colonia Coyoacán-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 1084 0900, ext. 1339. Celular: (04455) 5418 4099. Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

mayores de 100 ng/mL en el 94.5% de los casos. El subtipo histológico más frecuente fue el epitelial (n=36; 59%). La distribución de las etapas: I (42.1%), III (38.6%) y IV (17.5%). Se administró quimioterapia neoadyuvante en 34 pacientes. Los esquemas adyuvantes empleados fueron PHIS (23 casos), PLADO (17 casos), ICE (dos casos). Once pacientes murieron por progresión o sus tumores fueron irresecables; 13 pacientes abandonaron tratamiento posterior a la cirugía.

**Conclusiones:** Los pacientes con HB tienen características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, los pacientes analizados acuden en estadios clínicos avanzados o previamente manejados en otras instituciones, lo cual empobrece su pronóstico de supervivencia a dos años.

**Palabras clave:** Hepatoblastoma, abandono, niños, esquema de quimioterapia, México.

*Adjuvant chemotherapy was PHIS (23 cases), PLADO (17 cases) and ICE (two cases). Eleven tumors were unresectable or died with disease progression. Thirteen patients abandoned treatment after surgery.*

**Conclusion:** Patients with HB have clinical features similar to the one described in literature. Patients that are referred to our institution arrive with advanced stages or with previous treatments in other institutions which makes their prognosis worst.

**Keywords:** Hepatoblastoma, abandonment, children, chemotherapy, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos primarios constituyen cerca del 0.5% a 2% de los tumores malignos en pediatría.<sup>1</sup> Los tumores malignos son más comunes que los benignos, en una relación de 2:1.<sup>2</sup> De éstos, el más frecuente es el hepatoblastoma (HB), que representa alrededor del 90% en menores de cuatro años.<sup>3</sup> En Estados Unidos, la incidencia es de aproximadamente 1 por cada 1.2 millones de niños por año; en México, ocupan el séptimo lugar en frecuencia en la edad pediátrica. Se refiere un discreto predominio en el sexo masculino, en una relación de 1.7:1. La edad promedio al diagnóstico comprende los primeros 18 meses de vida, aun cuando se han informado casos en las primeras dos semanas de vida.<sup>4-6</sup>

Se desconoce su causa, sin embargo, se ha asociado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Simpson Golabi Behmel.<sup>7-9</sup> Estos niños tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios, tales como el HB con un riesgo 2 280 veces mayor, que para otras neoplasias embrionarias.<sup>1,10</sup>

Por otra parte, existe una relación del HB con la poliposis adenomatosa familiar (PAF),<sup>11</sup> relacionado a mutaciones en la línea germinal del gen *APC* (*adenomatous poliposis coli*); los niños de las familias que son portadoras del gen mutado, tienen un riesgo relativo 800 veces mayor de desarrollar HB comparado con la población

general;<sup>1</sup> la PAF también se ha relacionado con otros tumores hepáticos como el hepatocarcinoma, el adenoma hepatocelular y el carcinoma fibrolamelar.

Se han reportado anomalías genéticas como las trisomías; de éstas, la más frecuente es la trisomía 20, trisomía 2 y menos común la trisomía 8.<sup>1,12</sup> La traslocación t(1:4)(q12;q34), se ha descrito en los tumores en estadios avanzados.<sup>13</sup> Otras son la sobreexpresión de IGF-2, delecciones en el gen de la B-catenina, sobreexpresión de la ciclina D1 y la fibronectina, y la inactivación del p16.<sup>14-16</sup>

Los recién nacidos pretérmino tienen mayor riesgo de desarrollar HB.<sup>17,18</sup> Peggy describe un riesgo de 1.8 veces más de padecer HB en los niños con bajo peso al nacer, principalmente en los menores de 1 500 g.<sup>19</sup> Se ha descrito igualmente más riesgo en madres muy jóvenes, el tabaquismo materno, obesidad materna durante el embarazo y tratamiento de la infertilidad previo a la concepción.<sup>20</sup> Finalmente, un estudio de casos y controles mostró que la exposición ocupacional materna a metales, productos derivados del petróleo, pinturas y pigmentos y la exposición paterna a metales pesados, se relacionan con riesgo para desarrollo de HB.<sup>21</sup>

Desde el punto de vista histológico, el HB se divide en epitelial embrionario, fetal y mixto. El patrón fetal se presenta en 31% de los casos y es el que más semeja al hígado embrionario. El patrón embrionario existe en 19%.<sup>22,23</sup>

El *Children's Cancer Study Group* (CCSG) y el *Pediatric Oncology Group* (POG) evaluaron el valor pronóstico del tipo histológico. De los pacientes en los que el tumor se resecó por completo en la intervención quirúrgica primaria, los que tenían histología fetal pura tuvieron mejor supervivencia comparados con otros tipos histológicos.<sup>24</sup>

El signo más frecuente es una masa abdominal asintomática palpable en el cuadrante superior derecho; se han asociado distensión abdominal, vómito, anorexia y reducción de peso, sólo en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>1,2,25</sup>

La ictericia y la osteopenia grave se presentan en 5% a 10% de los pacientes y es una condición de enfermedad avanzada. Entre 20% y 49% tiene metástasis pulmonares, lo cual se relaciona con menor supervivencia a largo plazo. Se estima que ésta puede disminuir de 90% a menos del 25% a cinco años. La diseminación del HB es por vía hematógena y afecta pulmón; se ha informado en tumores quimiorresistentes, el síndrome de compresión de la médula espinal consecutiva a extensión epidural.<sup>22,23</sup>

La alteración de laboratorio más frecuente es la trombocitosis, con cifras mayores de 500 000/mm<sup>3</sup> en un 80% de los casos, la cual está relacionada al aumento de la secreción de trombopoyetina. Recientemente, se ha sugerido que la trombocitosis es secundaria a la síntesis intratumoral de interleucina 6. Se puede presentar anemia normocítica normocrómica. Las pruebas de funcionamiento hepático se alteran cuando hay afección de más del 75% del parénquima, o cuando la lesión es central y obstruye la vía biliar.<sup>1,2</sup> La alfa-fetoproteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más sensible. Después de la resección quirúrgica, la AFP disminuye de manera logarítmica alcanzando sus valores normales de cuatro a seis semanas. Un aumento consistente en el marcador precede con frecuencia a la recidiva tumoral, aún cuando ésta no sea identificable por estudio de imagen.

Van Tornout en un análisis de los valores iniciales de AFP y su disminución con el tratamiento en pacientes con HB no extirpado inicialmente o con metástasis, concluyeron que no existe relación entre el nivel inicial de AFP y la supervivencia final, sin embargo, la magnitud y rapidez del declive temprano inducido por el tratamiento fue el factor pronóstico más importante. Este hallazgo permite identificar tempranamente a los pacientes que no responden satisfactoriamente a la quimioterapia (QT) inicial, y por consiguiente, candidatos a segunda línea de tratamiento.<sup>26</sup>

El estudio SIOPEL-2 demostró que pacientes con AFP al diagnóstico menor de 100 ng/mL tenían mal pronóstico, y son actualmente considerados de alto riesgo por dicho grupo.<sup>27</sup> En ocasiones, el antígeno

carcinoembrionario (ACE) y la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (βGCH) pueden estar elevados.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnóstico puede realizarse con AFP elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm<sup>3</sup> y una masa tumoral dependiente de hígado, que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90% y sin llegar a la biopsia hepática, con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante.<sup>28</sup> La SIOP ha propuesto un sistema de estadificación prequirúrgica denominado PRETEXT, basado en la información radiológica, que utiliza las venas o ductos biliares más importantes para identificar el número de sectores hepáticos infiltrados por el tumor.

Por otro lado, el POG propone una estadificación de acuerdo al grado de resecabilidad y a la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico. La escuela americana estratifica a los pacientes de acuerdo al resultado posquirúrgico. Ha funcionado en la evaluación de protocolos terapéuticos que requieren intervención quirúrgica inicial antes de comenzar la QT, sin embargo su valor es limitado en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse con el uso de QT prequirúrgica.<sup>29-32</sup>

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con QT neoadyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico.

La disminución de las concentraciones séricas de AFP después de la QT neoadyuvante, se relacionan con mejor respuesta al tratamiento con QT.<sup>33,34</sup>

El manejo quirúrgico de primera intención se considerará siempre que sea posible; en caso contrario, se tomará una biopsia y se iniciará tratamiento con QT neoadyuvante.<sup>35-37</sup> El hecho de que un tumor sea resecable es un criterio del cirujano, sin embargo se han referido los siguientes criterios como base para determinar la resecabilidad del tumor: tumor muy grande, que puede llevar a un sangrado excesivo, compromiso de ambos lóbulos hepáticos, involucro de las venas hepáticas principales o la vena cava inferior (VCI) y la enfermedad multifocal o difusa. La complicación intraoperatoria más frecuente es la hemorragia.<sup>38,39</sup> El riesgo de hemorragia aumenta con la hepatectomía extendida, o la proximidad del tumor a la VCI o de los vasos hepáticos. Las complicaciones posquirúrgicas incluyen absceso subfrénico, fuga de bilis, sangrado u obstrucción del intestino delgado.<sup>37</sup> Se reportan menos complicaciones después de la QT preoperatoria. Para los tumores que permanecen

irresecables después de la QT o la recidiva local, el trasplante de hígado puede ser una opción.<sup>40,41</sup> El sitio más común de metástasis del HB son los pulmones. La resección de la metástasis pulmonar puede resultar en supervivencia a largo plazo y puede considerarse útil cuando: el tumor primario fue resecado, el desarrollo de las metástasis fue después de seis meses de la resección del tumor primario, y se demostró una buena respuesta a la QT con una reducción de los niveles de AFP a menos de 25 ng/mL.<sup>42,43</sup>

Antes de la utilización de la QT preoperatoria, aproximadamente la mitad de los HB eran considerados irresecables.<sup>44-46</sup> Un estudio del Intergrupo Pediátrico de Estudio del HB (PHIS),<sup>47</sup> comparó dos regímenes: el régimen A, cisplatino (CDDP) 90 mg/m<sup>2</sup> (día 1), vincristina (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup> (día 3) y 5-fluorouracilo (5FU) 600 mg/m<sup>2</sup> (día 3); y el régimen B, CDDP 90 mg/m<sup>2</sup> (día 1) y doxorubicina (DOXO) 20 mg/m<sup>2</sup>/d (días 1-4). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron de 57% y 69% en el régimen A, y del 69% y 72% en el régimen B, respectivamente. El tiempo de SLE y SG no fueron significativamente diferentes en los dos brazos. La toxicidad de régimen B fue mayor, resultando en una recomendación del esquema VCR/5FU/CDDP. Otro estudio del PHIS, en un intento de reducir la toxicidad, ha propuesto alternar el esquema de CDDP/VCR/5FU con el uso de carboplatino (CBP). Para los pacientes con estadio I, con histología puramente fetal propone sólo tratamiento quirúrgico de seguimiento con estudio de imagen y determinación sérica de niveles de AFP.

El estudio de tumores hepáticos HB 89 de la Cooperativa Pediátrica Alemana propuso: ifosfamida 3.5 mg/m<sup>2</sup> durante 72 horas (días 1-3), CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/d durante cinco días (días 4-9) y DOXO 60 mg/m<sup>2</sup> durante 48 horas (días 9-10); con el cual reportó una SLE de: 100% y 50% para etapas I y II; y del 74% y 29% para las etapas III y IV, respectivamente. Para aquellos paciente que no respondieron, se utilizó CBP y etopósido, obteniendo respuesta en poco menos de la mitad.<sup>48,49</sup>

Hay pocos trabajos sobre nuevos agentes en el tratamiento del HB. Fuchs ha informado de respuestas a paclitaxel en modelos de xenoinjerto, sin estudios fase II.<sup>50,51</sup> Ocho pacientes con HB fueron tratados en un estudio de fase II con topotecan, refiriendo enfermedad estable.<sup>52</sup>

La quimioembolización arterial transcáteter o quimioembolización arterial se ha utilizado en tumores muy grandes.<sup>53-56</sup>

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo, donde se incluyeron a todos los pacientes con

diagnóstico de HB tratados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a enero de 2011, con revisión de expedientes clínicos. Se utilizó el sistema de etapificación del POG.

## ▷ RESULTADOS

Se incluyeron 61 casos, de los cuales se resumen las características clínicas en la **Tabla 1**. La distribución entre géneros no establece predominio por sexo. En cuanto a la edad al diagnóstico, el 90% de los casos se diagnosticó en los primeros cinco años de edad, con un promedio de 2.7 años. Considerando la distribución de la edad al diagnóstico, se observó un pico de edad entre el primer y segundo año de vida. El intervalo de edad de presentación varió de 0 a 15 años de edad. Se encontró antecedente de prematuridad en 16.4%. La mayoría correspondieron a pacientes con peso adecuado a la edad gestacional (73.8%) y al grupo con peso menor de 1500 g, correspondió sólo al 3.3% de los casos.

Se establecieron tres grupos de acuerdo a la determinación sérica de AFP al momento del diagnóstico; el 78% de los pacientes tuvieron al diagnóstico niveles séricos mayores a 1000 ng/dL. La relevancia de establecer estos grupos se analizará más adelante en este trabajo, en relación a la supervivencia de esta cohorte. El 44.2% de los pacientes se presentó con trombocitosis al momento del diagnóstico.

En lo relacionado a las características del tumor, se analizaron: la estirpe histológica, la presencia de metástasis al diagnóstico y sitio más frecuente, así como el estadio clínico de acuerdo a la clasificación del *US Intergroup*.

El patrón histológico más frecuente fue el tipo epitelial (59%), seguido del patrón mixto (epitelial fetal/embrionario) y finalmente el embrionario, con 31.2% y 9.8%, respectivamente.

El 16.4% de los pacientes se presentó con metástasis pulmonares al diagnóstico. Finalmente, la etapa clínica más frecuente fue el estadio I (39%), seguido por el estadio III (36%).

Se analizaron los datos con respecto al manejo neoadyuvante (prequirúrgico) y adyuvante (posquirúrgico). Cabe comentar que en un caso no se dispone de los datos, ya que el paciente abandonó tratamiento posterior a su diagnóstico.

El 44% de los pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que recibieron tratamiento prequirúrgico, el 27.9% recibió en total cuatro ciclos, siendo el esquema PHIS (VCR/5FU/CDDP) el más utilizado (26.2%), el segundo esquema de QT neoadyuvante más utilizado fue PLADO (CDDP/

**Tabla 1.**

Características de los pacientes con hepatoblastoma en el HIMFG (2005-2006).

| Características clínica               |                                   | N=61            | Porcentaje (%) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|
| Edad media (DE)                       |                                   | 2.7 años (±2.7) |                |
| Sexo                                  | Femenino                          | 30              | 49.2           |
|                                       | Masculino                         | 31              | 50.8           |
| Antecedente de prematuridad           | Si                                | 10              | 16.5           |
|                                       | No                                | 50              | 81.9           |
|                                       | No especificado                   | 1               | 1.6            |
| Peso al nacimiento                    | Menor 1 500 g                     | 2               | 3.2            |
|                                       | 1 500 - 2 500 g                   | 6               | 9.8            |
|                                       | 2 500 - 3 500 g                   | 45              | 74             |
|                                       | Mayor 3 500 g                     | 4               | 6.5            |
|                                       | No especificado                   | 4               | 6.5            |
| Niveles séricos de AFP al diagnóstico | Menor 100 ng/mL                   | 3               | 4.9            |
|                                       | 100 - 499 ng/mL                   | 2               | 3.2            |
|                                       | 500 - 999 ng/mL                   | 1               | 1.6            |
|                                       | Mayor 1 000 ng/mL                 | 48              | 78.7           |
|                                       | No especificado                   | 7               | 11.6           |
| Cuenta plaquetaria al diagnóstico     | Menor 500 000/mm <sup>3</sup>     | 25              | 41             |
|                                       | 500 000-1 000 000/mm <sup>3</sup> | 25              | 41             |
|                                       | Mayor 1 000 000/mm <sup>3</sup>   | 2               | 3.2            |
|                                       | No especificado                   | 9               | 14.8           |
| Histología                            | Epitelial                         | 36              | 59             |
|                                       | Embrionario                       | 6               | 9.8            |
|                                       | Mixto                             | 19              | 31.2           |
| Metástasis                            | Si                                | 10              | 16.4           |
|                                       | No                                | 51              | 83.6           |
| Sitio de metástasis                   | Pulmón                            | 9               | 14.8           |
|                                       | Intracardiaco                     | 1               | 1.6            |
|                                       | Sin metástasis                    | 51              | 83.6           |
| Estadio (US Intergroup)               | I                                 | 24              | 42.1           |
|                                       | II                                | 1               | 1.8            |
|                                       | III                               | 22              | 38.6           |
|                                       | IV                                | 10              | 17.5           |

Para el estadiaje se utilizó una n=57 por expedientes incompletos

DE: desviación estándar; AFP: alfa-fetoproteína.

ADR) en el 13.1% de los casos. El resto de los esquemas mencionados, incluyen segundas líneas de tratamiento y corresponden al restante 16.2% de los casos tratados de forma prequirúrgica.

Con respecto al manejo posquirúrgico, en el 18% de los casos se aplicaron hasta cuatro ciclos de QT, siendo los esquemas de QT más utilizados: PHIS (34.4%) y PLADO (21.3%), en cinco de los casos (8.2%) se requirió cambio de esquema durante de tratamiento y en 3.2% de los casos se requirió una segunda línea de tratamiento (ICE). Aunque, como ya se refirió, la mediana de tratamiento fueron cuatro ciclos; se encontró un caso en que el tratamiento requirió de hasta 12 ciclos de QT posquirúrgica.

Finalmente, para revisar los resultados de la supervivencia de esta cohorte de pacientes, se consideró realizar el corte del estudio a uno y dos años, ya que incluimos pacientes con diagnóstico reciente que aún no cuentan con el tiempo de seguimiento requerido para un análisis de supervivencia mayor.

Como parte de este estudio se realizó un análisis de la supervivencia en relación con algunas de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las características del tumor (**Figuras 1 a 3**). Como se mencionó previamente, el análisis de datos se realizó con un corte de tiempo a 12 y 24 meses.

Con relación a las características de los pacientes se encontró que la sobrevida a dos años en niñas es del 74%, mientras que en los niños es del 86%, con lo que se establece una diferencia significativa entre género ( $p=0.002$ ).

En relación al antecedente de prematuridad, encontramos que estos pacientes alcanzan una sobrevida a dos años del 70%, mientras que aquellos nacidos a término, la sobrevida aumentó hasta el 82%, sin tener significancia clínica a este corte de seguimiento.

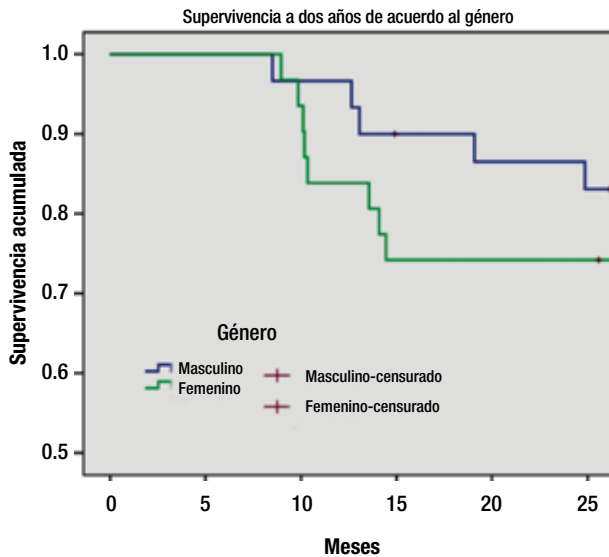
Por otro lado, en lo relativo a peso al nacimiento, se observó en los pacientes con bajo peso al nacer una sobrevida a dos años del 50%, mientras que en los pacientes con peso adecuado a la edad gestacional esta alcanza un 84% ( $p=0.40$ ).

Con respecto a los resultados de laboratorio, encontramos que la supervivencia de los pacientes con niveles séricos de AFP menores de 100 ng/mL es del 66%, mientras que con niveles séricos mayores de 500 ng/mL mejora hasta el 100%, siendo clínicamente significativo ( $p=0.70$ ), relación que se observa incluso desde los primeros 12 meses de seguimiento. Llama la atención que los paciente con niveles intermedios de AFP (100-499 ng/dL) a los dos años, marcan una menor sobrevida de la esperada.

Con respecto a algunas de las características del tumor, se encuentra que el patrón epitelial y el embrionario

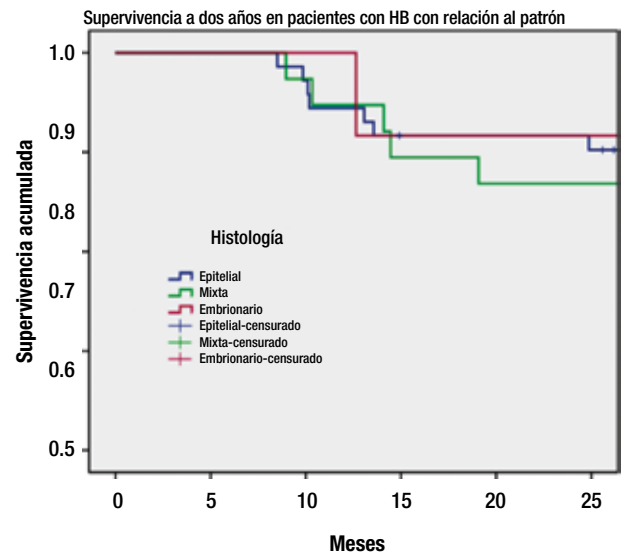
**Figura 1.**

Supervivencia en meses por género (Kaplan-Meier).



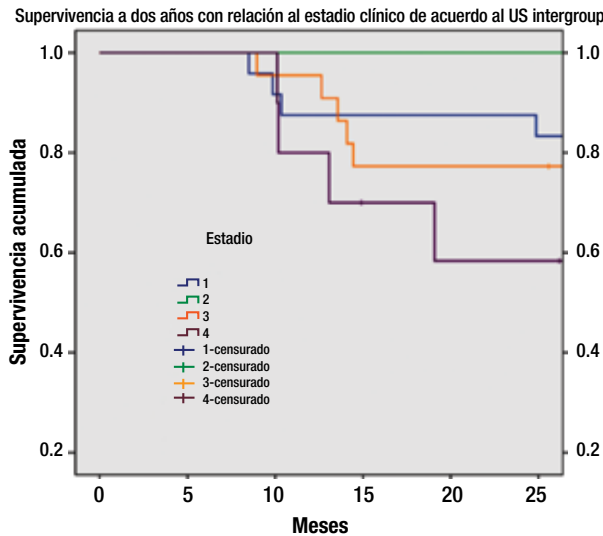
**Figura 2.**

Supervivencia por histología (Kaplan-Meier).



**Figura 3.**

Supervivencia por estadio clínico de acuerdo a US Intergroup (Kaplan-Meier).



tuvieron una supervivencia similar a dos años de 84%, sin una diferencia significativa con respecto al patrón mixto ( $p=0.51$ ). Al año de seguimiento sin embargo, si se observa una diferencia a favor del patrón embrionario con una supervivencia del 100%.

En relación al estadio clínico, como se comentó al inicio de los resultados, la etapa clínica I fue la más frecuente con una sobrevida a dos años del 88%. La principal diferencia en el seguimiento de los casos se encuentra en la etapa clínica III, en donde se reporta una sobrevida a un año del 95%, cayendo hasta el 79% en el análisis a dos años. El estadio IV tiene la menor supervivencia tanto a uno como a dos años del 80% y 60%, respectivamente, sin que en análisis comparativo muestre diferencia significativa ( $p=1.16$ ). La presentación comparativa de supervivencias por características clínicas y de laboratorio con seguimiento a uno o dos años, se muestra en la **Tabla 2**.

Por último, encontramos durante el seguimiento de los pacientes, que de los casos evaluados el 21.3% abandonaron tratamiento o dejaron de asistir a su seguimiento. Mientras que las defunciones fueron el 18% de los casos. Actualmente, nuestra población en seguimiento (37/61 casos) representa el 60.7%. No se evaluaron las secuelas en este análisis.

## ► DISCUSIÓN

La edad al diagnóstico más frecuente es en niños menores de cinco años, como se ha reportado en otras bibliografías internacionales, aunque llama la atención la presentación de casos atípicos, una adolescente de 15 años de edad. No encontramos una asociación directa entre el antecedente de prematuridad y el desarrollo de HB. Sin embargo, en

**Tabla 2.**

Características de los pacientes de acuerdo al estado actual (al año y a los dos años).

| Características clínicas      |                   | Nº de casos | 1 año | 2 años |
|-------------------------------|-------------------|-------------|-------|--------|
| Género                        | Femenino          | 31          | 84    | 74     |
|                               | Masculino         | 30          | 97    | 86     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 0.017 | 0.002  |
| Prematurez                    | Si                | 10          | 80    | 70     |
|                               | No                | 50          | 92    | 82     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 0.874 | 0.757  |
| Peso al nacer                 | Menor 1 500 g     | 2           | 50    | 50     |
|                               | 1 500 - 2 500 g   | 6           | 100   | 84     |
|                               | 2 500 - 3 500 g   | 45          | 91    | 83     |
|                               | Mayor 3 500 g     | 4           | 75    | 75     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 0.363 | 0.408  |
| Niveles de AFP al diagnóstico | Menor 100 ng/mL   | 3           | 66    | 66     |
|                               | 100 – 499 ng/mL   | 2           | 100   | 50     |
|                               | 500 – 999 ng/mL   | 1           | 100   | 100    |
|                               | Mayor 1 000 ng/mL | 48          | 90    | 81     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 0.029 | 0.070  |
| Histología                    | Epitelial         | 36          | 88    | 84     |
|                               | Embrionario       | 6           | 100   | 84     |
|                               | Mixto             | 19          | 89    | 74     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 0.281 | 0.515  |
| Estadio                       | I                 | 24          | 87    | 88     |
|                               | II                | 1           | 100   | 100    |
|                               | III               | 22          | 95    | 79     |
|                               | IV                | 10          | 80    | 60     |
| <i>p</i>                      |                   |             | 4.58  | 1.164  |

AFP: alfa-fetoproteína.

relación al pronóstico, si se observó que los pacientes con antecedente de prematurez fallecen antes que los pacientes nacidos a término. En relación al peso al nacimiento, la mayor parte de nuestros pacientes se encontraron en el intervalo de peso adecuado para la edad gestacional. Aunque si se obtuvo una menor supervivencia en el grupo de pacientes con peso menor a 1 500 g. Cabe la consideración que los pacientes con bajo peso al nacimiento en esta serie, se relacionaron además al antecedente de prematurez. Es decir, que como se ha referido en la literatura médica, los pacientes con HB prematuros y peso menor de 1 500 g tienen peor pronóstico en general.

Con relación a las características del tumor, como se ha hecho alusión previamente, hay una distribución similar entre los patrones histológicos, por lo que en esta serie no se puede determinar este factor como pronóstico en la respuesta al tratamiento. En relación al estadio clínico encontramos que los estadios I y III fueron los más frecuentes. Tumores de gran tamaño pudieron estadificarse como estadio I, aunque no fue motivo de análisis en este trabajo, pero debe ser estudiado en nuestra población. El pulmón fue el sitio más frecuente de metástasis, siendo además el segundo sitio más frecuente de recaída.

Finalmente con lo que respecta al tratamiento, se tiene un protocolo bien definido en cuando a la elección de esquema de QT inicial PHIS *vs.* PLADO. La respuesta clínica hasta el momento no está alejada de lo reportado. Sin embargo, hay que observar que algunos casos encontrados en esta serie, que incluyen a los pacientes con recaída y aquellos previamente manejados en otra institución, requirieron más de una línea de tratamiento y un mayor número de ciclos de QT, lo que se refleja de forma adversa en nuestros resultados. Otro punto a analizar con relación a la sobrevida, son los pacientes que abandonan el tratamiento o que dejan de asistir al seguimiento una vez enviados a vigilancia, ya que estadísticamente se reportan como pacientes censados.

Leal y colaboradores en una serie de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, analizan 32 pacientes clasificados con el sistema de etapificación de SIOPEL, encontrando un alto porcentaje de tumores PRETEXT 4.<sup>57</sup> Es necesario realizar una correlación entre esta clasificación y la resecabilidad en México. Una limitante importante de este trabajo es el tiempo de seguimiento.

## ▷ CONCLUSIONES

Los pacientes con HB que acuden a nuestra Institución llegan con características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, algunos de los factores que se consideran pronósticos en la respuesta al tratamiento no tuvieron un impacto significativo. Nos parece importante resaltar que los pacientes que son referidos, llegan en estadios clínicos avanzados. Existe un grupo de pacientes previamente manejados en otras instituciones, lo cual empobrece el pronóstico de supervivencia, ya que generalmente son casos que en otros hospitales se consideraron fuera de tratamiento quirúrgico. El abandono en este grupo supera el 20%.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

- Meyers RL, Aronson DC, Von Schweinitz D, et al. Pediatric Liver Tumors. In: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6a Edición. USA: Lippincott Williams Wilkins; 2011. P. 838-860.
- Prasad P. Hepatic Tumors. In: Lanzkowsky P, eds. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5a Edición. USA: Elsevier; 2011. p. 796-805.
- Darbai A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. *Hepatology* 2003;38:560-566.
- López-Terrada DL, Finegold MJ. Liver tumors. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 5a Edición. USA: Mosby; 2008. p. 911-926.
- Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumor in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329-337.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
- Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potencial. *J Pediatr* 1980;96:47-50.
- Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et al. Isolated Hemihyperplasia: report of a prospective multicenter study of incidence of neoplasia and review. *Am J med Genet* 1998;79:274-278.
- Buonuomo PS, Ruggiero A, Vasta I, et al. Second case of hepatoblastoma in a young patient with Simpson-Golabi-Beckwith syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:623-628.
- DeBaun MR, Tuccer MA. Risk of cancer during the first four year of the life in children from Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998;132:398-400.
- Hirschman BA, Pollock BH, Tomlinson GE. The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. *J Pediatr* 2005;147:263-266.
- Ma SK, Cheung AN, Choy C, et al. Cytogenetic characterization of childhood hepatoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;119:32-36.
- Schneider NR, Cooley LD, Finegold MJ, et al. The first recurring chromosome translocation in hepatoblastoma: der(4)t(1;4)(q12;q34). *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19:291-294.
- Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma. *J Pathol* 2001;193:483-490.
- Shim YH, Park HJ, Choi MS, et al. Hypermethylation of the p16 gene and lack of p16 expression in hepatoblastoma. *Mod Pathol* 2003;16:430-436.
- Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008;13:812-820.
- Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with lower a birth weight. *Cancer Res* 1998;58:3032-3035.
- Mariyama K, Ikeda H, Koizumi T. Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who develop hepatoblastoma. *Pediatrics Int* 1999;41:82-89.
- Latini G, Gallo F, De Felice C. Birth Characteristics and Hepatoblastoma Risk in Young Children. *Cancer* 2004;100:1070-1076.
- McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006;163:818-828.
- Buckley JD, Sather H, Ruccione K, et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. *Cancer* 1989;64:1169-1176.
- Lack E, Neave C, Vawter G. Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am J surg Path* 1982;6:693-705.
- Vos A. Primary liver tumors in children. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:102-105.
- Ruano Aguilar JM. Oncología Médico-Quirúrgica Pediátrica. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2001. p. 213-228.
- Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/ continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-2675.
- Van Tormout JM, Buckley JD. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1190-1197.
- Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008;44:545-550.
- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37:123-132.
- Ortega JA, Kralio MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;9:2167-2176.
- Douglass EC, Reynolds M, Finegold MC, et al. Cisplatin, vincristine and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:96-99.
- Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin, vincristine, fluorouracil and cisplatin continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-2675.
- Douglass E, Ortega J, Feusner J, et al. Hepatocellular carcinoma (HCA) in children and adolescents: results from the Pediatric Intergroup Hepatoma Study (CCG 881/ POG 8945). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1994;13:A1439-1420.
- Haberle B, Bode U, Von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high and estándar risk hepatoblastoma and interim report of German Liver Tumor Study HB99. *Clin Pediatr* 2003;215:159-165.
- Van der Tournout JM, Buckley JD, Quinn JJ, et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1190-1197.
- Andrassy RJ, Brennan LP, Siegel MM, et al. Preoperative chemotherapy for hepatoblastoma in children: report of six cases. *J Pediatr Surg* 1980;15:517-522.
- Pierro A, Langevin AM, Filler RM, et al. Preoperative chemotherapy in "unresectable" hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24:24-28.
- Seo T, Ando H, Watanabe Y, et al. Treatment of hepatoblastoma: less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with cisplatin and Adriamycin. *Surgery* 1998;123:407-414.
- Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329-337.
- Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995;82:386-391.
- Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000;136:795-804.
- Superina R, Bilik R. Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. *J Pediatr Surg* 1996;31:835-839.
- Feusner JH, Kralio MD, Haas JE, et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage 1 hepatoblastoma in childhood. Report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1993;71:859-864.
- Black CT, Luck SR, Musemeche CA, et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991;26:1082-1086.
- Ortega JA, Kralio MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9:2167-2176.
- Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1993;11:96-99.
- Von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 1997;33:1243-1249.
- Ninane J, Perilongo G, Stalens JP, et al. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP Pilot Study. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:199-203.
- Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB89 and HB94. *Klin Padiatr* 1999;211:305-309.
- Fuchs J, Habild G, Leuschner I, et al. Paclitaxel: an effective antineoplastic agent in the treatment of xenotransplanted hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:209-215.

50. Harris MB, Hurwitz C, Sullivan JG, et al. Taxol in pediatric solid tumors: a Pediatric Oncology Group (POG) phase II study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2170.
51. Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J, et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:315-318.
52. Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiopeta, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:7-12.
53. Oue T, Fukuzawa M, Kusafuka T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2000;33:1771-1775.
54. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1279-1284.
55. Sue K, Ikeda K, Nakagawara A, et al. Intrahepatic arterial injections of cisplatin-phosphatidylcholine-Lipiodol suspension in two unresectable hepatoblastoma cases. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:496-500.
56. Han YM, Park HH, Lee JM, et al. Effectiveness of preoperative transarterial chemoembolization in presumed inoperable hepatoblastoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1275-1280.
57. Leal-Leal C, Imaz-Olguin V, Robles-Castro J, et al. Hepatoblastoma. Clinical experience at a single institution using Siopel staging system. *Ann Hepatol* 2010;9:75-79.

# Tumores primarios de mediastino: serie de casos en el Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico

## *Primary mediastinal tumors: a case series from a pediatric Emergency Department*

Raúl Montiel-Esparza,<sup>1</sup> Luis Juárez-Villegas,<sup>2</sup> Víctor Olivar-López,<sup>3</sup> Miguel Ángel Palomo-Collí,<sup>2</sup> Marta Zapata-Tarrés.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** Los tumores primarios del mediastino (TPM) constituyen un importante desafío diagnóstico y terapéutico en la edad pediátrica. Estas neoplasias son en su mayoría malignas. En base a la edad del paciente, presentación clínica, positividad de marcadores tumorales y localización, puede sospecharse con anticipación el diagnóstico previo a la cirugía.

**Objetivo:** Documentar la epidemiología de los casos de TPM, que ingresaron a través del Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico de tercer nivel.

**Material y método:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, en el cual se incluyeron pacientes menores de 18 años, que fueron diagnosticados con TPM y que llegaron por primera vez al Departamento de Urgencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, entre enero de 2006 y julio de 2012.

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Primary mediastinal tumors (PMTs) constitute an important diagnostic and therapeutic challenge during pediatric age. Most of these neoplasms are malignant. According to the patient's age, clinical presentation, positivity of tumor markers and location, the preoperative diagnosis can be suspected with anticipation.

**Objective:** To document the epidemiology of the PMT cases that are admitted to the Emergency Department of a third level pediatric hospital.

**Material and method:** A descriptive, retrospective and longitudinal study was performed in which patients under the age of 18 diagnosed with PMT who arrived for the first time at the emergency Department of Hospital Infantil de México “Federico Gomez” from January 2006 to July 2012, were included.

**Results:** Twenty-one patients were included; the mean age was 8.6 years; 66% of them were boys. Signs and symptoms of respiratory distress, fever, chest pain, hematological disturbances,

1 Pregrado Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey (ITESM). México D.F., México.

2 Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. México D.F., México.

3 Departamento de Urgencias, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. México D.F., México.

4 Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Marta Zapata Tarrés. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Coyoacán Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México D.F., México. Teléfono: 1084 0900, ext 1339. Celular: (55) 5418 4099. Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes con una edad promedio de 8.6 años; el 66% eran hombres. Los signos y síntomas al ingreso fueron dificultad respiratoria, fiebre, dolor torácico, alteraciones hematológicas, síndrome de vena cava superior (VCS) y compresión de la vía aérea, se reportaron en el 80%, 33%, 42%, 47%, 47% y 47% de los casos, respectivamente. El 57% de los tumores se localizó en mediastino anterior. Los tumores de células germinales se presentaron en 42.8%, tumores neurogénicos 33.3%, linfomas 19% y sarcomas 4.7% de los casos.

**Discusión:** Los niños con TPM acuden en busca de atención médica de urgencias, con síntomas de alarma como disnea. La epidemiología de esta serie de casos difiere de la descrita en otras instituciones, probablemente por el sesgo de inclusión.

**Palabras clave:** Tumores primarios de mediastino, síntomas, urgencias, México.

*superior vena cava syndrome and airway compression were present at diagnosis in 80%, 33%, 42%, 47%, 47%, 47% of cases, respectively. The 57% of PMTs were located in the anterior mediastinum. Germ cell tumors were present in 42.8%, neurogenic tumors in 33.3%, lymphomas in 19%, and sarcomas in 4.7% of cases.*

**Discussion:** Children with PMTs who seek emergency medical attention present alarming symptoms such as dyspnea. The epidemiology of this series differs from other institutions', probably because of an inclusion bias.

**Keywords:** Mediastinal tumors, symptoms, emergency department, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del mediastino (TPM), aunque poco frecuentes en la población pediátrica, sin duda alguna constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico. Estas neoplasias al considerarse un grupo diverso y complejo de lesiones congénitas y neoplásicas, resultan ser en la mayoría de los casos malignas, ya que por su situación anatómica e histológica pueden poner en riesgo la vida.

Cerca de la mitad de los pacientes son sintomáticos, en especial aquellos que poseen lesiones malignas. Los síntomas más comúnmente reportados son disnea, tos, fiebre y malestar generalizado.<sup>1</sup>

A pesar de que los tumores neurogénicos son considerados por algunos autores como las neoplasias mediastinales más frecuentes, en gran parte de las series recientemente reportadas, los linfomas encabezan la lista.<sup>1</sup>

No todas las lesiones que ocupan el mediastino son neoplasias benignas o malignas; algunas condiciones del desarrollo, tales como los quistes y meningoceles, e inflamatorias como las adenopatías, pueden presentarse como masas mediastinales y deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial.<sup>2</sup>

Herramientas diagnósticas como la radiografía de tórax, el ultrasonido (US), la tomografía computarizada (TC) de tórax con medio de contraste y la valoración de los marcadores tumorales séricos, han permitido distinguir entre condiciones inflamatorias o neoplásicas, y

de esta manera predecir con anticipación el diagnóstico preoperatorio.<sup>2</sup>

Nuestro objetivo fue describir la presentación clínica, histología, abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico de una serie de casos de TPM, que ingresaron al Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y longitudinal. Se revisaron los registros de ingreso del Departamento de Urgencias del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", entre los meses de enero de 2006 y julio de 2012. Se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años, que acudieron en busca de atención médica de urgencias al Hospital Infantil de México "Federico Gómez", por presentar algún síntoma y que finalmente fueron diagnosticados con un TPM.

La revisión de los expedientes se enfocó en el análisis de las manifestaciones clínicas de los pacientes a su ingreso al Departamento de Urgencias, las modalidades diagnósticas empleadas y el manejo terapéutico. Se excluyeron a los pacientes con leucemia aguda que tuvieran infiltración concomitante a mediastino.

## ▷ RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes. El intervalo de edades varió de un mes a 15 años, con un promedio 8.6 años. Catorce

(66%) pacientes eran de sexo masculino y siete (33%) de sexo femenino.

Dentro de los signos y síntomas reportados al ingreso al Departamento de Urgencias, los más frecuentes fueron los de dificultad respiratoria, fiebre, dolor torácico, manifestaciones hematológicas, datos de síndrome de vena cava superior (VCS) y compresión de la vía aérea. Estos se presentaron al diagnóstico en el 80%, 33%, 42%, 47%, 47% y 47% de los casos, respectivamente.

Signos y síntomas compatibles con datos de dificultad respiratoria fueron evidentes en 17 pacientes. De éstos, la tos y la disnea se presentaron en el 58% de los casos, otros signos fueron cianosis (17%), ortopnea (23%), aleteo nasal (23%), tiraje intercostal (29%) y disociación toracoabdominal (12%). La mayoría de los pacientes que no presentó dificultad respiratoria tenía un tumor neurogénico.

Los diagnósticos fueron: linfoma no Hodgkin (LNH) en cuatro (19.1%), tumor germinal maligno en cinco (23.8%), teratoma maduro en cuatro (19%), neuroblastoma/tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) en siete (33.3%) y rhabdomyosarcoma en uno (4.8%) (**Tabla 1**).

La asociación entre los síntomas se muestra en la **Tabla 2**. La fiebre se presentó en siete pacientes (33%). Las manifestaciones hematológicas fueron evidentes en 10 pacientes (47%). Destacaron la anemia moderada (50%) y la leucocitosis (20%). Otros datos menos frecuentes fueron trombocitopenia (10%) y epistaxis (10%). El 47% de los pacientes tuvo síndrome de VCS, presentando edema y plétora facial, cianosis y distensión de las venas del cuello. De los 10 tumores que causaron compresión de la vía aérea, el 40% se atribuyeron a LNH y 40% a tumores de células germinales. Doce TPM (57%) se localizaron en mediastino anterior; siete de los 12 se clasificaron como tumores de células germinales, seguidos en frecuencia por tres casos de LNH. En lo referente a las ocho masas del compartimento posterior (38%), seis de ellas fueron tumores neurogénicos. Sólo una correspondió al compartimento medio y se trató de un tumor de células germinales.

El abordaje diagnóstico que se utilizó para las neoplasias fue por biopsia, excepto en dos casos, en los cuales la determinación de los marcadores tumorales fue lo suficientemente sugestiva para hacer el diagnóstico.

El 85.7% de los TPM fueron intervenidos quirúrgicamente. Recibieron tratamiento exclusivamente quirúrgico sólo tres pacientes, quienes tenían teratomas maduros. Ningún LNH fue intervenido quirúrgicamente.

De los 16 pacientes que recibieron quimioterapia (76%), ocho (50%) tuvieron recaída de su enfermedad. De estos ocho, el 50% fueron casos de tumores

**Tabla 1.**

Diagnóstico definitivo de los tumores primarios del mediastino.

| Diagnóstico                                  | N (%)     |
|----------------------------------------------|-----------|
| Linfoma no Hodgkin                           | 4 (19.1%) |
| Tumor germinal maligno                       | 5 (23.8%) |
| Tumor germinal benigno                       | 4 (19%)   |
| Tumores neurogénicos (neuroblastomas, TNEPs) | 7 (33.3%) |
| Rhabdomyosarcoma embrionario                 | 1 (4.8%)  |
| Total                                        | 21        |

TNEPs: tumores neuroectodérmicos primitivos.

neurogénicos y el 25% de tumores germinales. De todos los tumores neurogénicos, el 57% recayó y de los germinales el 22%. Sólo tres pacientes fueron intervenidos mediante radioterapia complementaria con pobres resultados.

Del total de pacientes que recayeron, fallecieron cinco, representando el 63% de éstos, y a su vez el 23% del total del grupo de estudio inicial.

Comparando esta serie con la de otras instituciones, contrario a lo que se esperaba, los tumores de células germinales encabezaron la lista con 42.8%, tumores neurogénicos 33.3%, linfomas 19%, y sarcomas 4.7% de los casos<sup>1-4</sup> (**Tabla 2**).

De los 21 pacientes estudiados, ocho (38%) tenían lesiones benignas y 13 (62%) lesiones malignas. En cuanto a los tumores neurogénicos, el 85% eran malignos; en el caso de los tumores de células germinales, 30% tenían componente maligno. Respecto a las lesiones benignas, los tumores de células germinales fueron los que destacaron, conformando el 85% de éstas.

## ► DISCUSIÓN

A diferencia del estudio de Jagers y colaboradores, el cual menciona que los linfomas son la neoplasia mediastinal más frecuente, nosotros observamos que los tumores de células germinales fueron los TPM, más comunes en un 42.8% de los casos.

Considerando el hecho de que este estudio está enfocado hacia el análisis de la presentación clínica inicial de los pacientes con TPM que acudieron al Departamento de Urgencias, todos eran sintomáticos a su ingreso. Sin embargo, es importante recalcar que la mayoría de los TPM malignos son sintomáticos y que también, las neoplasias benignas pueden cursar sintomáticas.<sup>1</sup>

Al igual que en la mayoría de las series, los casos estudiados (62%) fueron en su mayoría de TPM malignos.

**Tabla 2.**

Características generales de los tumores primarios del mediastino.

| TPM                               | LNH | Tumor germinal maligno | Teratoma maduro | Tumor neurogénico | Rabdomiosarcoma | TOTAL      |
|-----------------------------------|-----|------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------|
|                                   | N=4 | N=5                    | N=4             | N=7               | N=1             | N=21       |
| <b>Síntomas al diagnóstico</b>    |     |                        |                 |                   |                 |            |
| Fiebre                            | 3   | 2                      | -               | 2                 | -               | 7 (33%)    |
| Tos                               | 3   | 3                      | -               | 3                 | 1               | 10 (47%)   |
| Disnea                            | 2   | 5                      | 2               | 1                 | -               | 10 (47%)   |
| Síndrome de vena cava superior    | 3   | 3                      | 1               | 2                 | 1               | 10 (47%)   |
| Compresión de la vía aérea        | 4   | 4                      | -               | 1                 | 1               | 10 (47%)   |
| Alteraciones hematológicas        | 3   | 3                      | 1               | 3                 | -               | 10 (47%)   |
| Dolor torácico                    | 1   | 3                      | 3               | 2                 | -               | 9 (42%)    |
| <b>Localización en mediastino</b> |     |                        |                 |                   |                 |            |
| Anterior                          | 3   | 3                      | 4               | 1                 | 1               | 12 (57%)   |
| Posterior                         | 1   | 1                      | -               | 6                 | -               | 8 (38%)    |
| Medio                             | -   | 1                      | -               | -                 | -               | 1 (4.7%)   |
| <b>Abordaje diagnóstico</b>       |     |                        |                 |                   |                 |            |
| Biopsia por trucut                | 4   | 2                      | 2               | 2                 | 1               | 11 (52%)   |
| Biopsia incisional                | -   | -                      | -               | 2                 | -               | 2 (9.5%)   |
| Biopsia excisional                | -   | 3                      | -               | 3                 | -               | 6 (28%)    |
| Marcadores tumorales              | -   | -                      | 2               | -                 | -               | 2 (9.5%)   |
| <b>Tratamiento</b>                |     |                        |                 |                   |                 |            |
| Quimioterapia                     | 3   | 4                      | 1               | 6                 | 1               | 15 (71.4%) |
| Cirugía exclusivamente            | -   | -                      | 3               | -                 | -               | 3 (14.3%)  |
| Quimioterapia + radioterapia      | 1   | 1                      | -               | 1                 | -               | 3 (14.3%)  |
| Muertes                           | -   | 1                      | -               | 3                 | 1               | 5 (23.8%)  |

TPM: tumores primarios del mediastino; LNH: linfomas no Hodgkin.

Todos los pacientes cursaron con sintomatología sugestiva del diagnóstico, y por gran ventaja (80%) los datos de dificultad respiratoria fueron los predominantes.<sup>3,4</sup>

Como está indicado, la radiografía de tórax fue el primer examen realizado, ya que se estima que el 90% de las masas mediastinales pueden observarse mediante esta accesible herramienta.<sup>3</sup> La TC de tórax contrastada ayudó a establecer el sitio de localización de la masa, su consistencia y su relación con las estructuras adyacentes.

Algunos autores mencionan que la resonancia magnética ofrece ventajas sobre la TC, al definir la relación de los tumores y su posible riesgo de invasión a estructuras contiguas, además de que se evita la radiación. Sin embargo, su uso es limitado por la duración prolongada del estudio y la necesidad de controlar la ventilación en pacientes que lo requieren.<sup>3</sup>

Nuestra serie concuerda con las de otros autores, en el aspecto en que los tumores mayormente identificados en el mediastino anterior fueron los linfomas y los tumores de células germinales, de igual manera, los más comunes en el mediastino posterior fueron los tumores neurogénicos.<sup>1,2</sup>

El tumor más común del mediastino anterior es el linfoma. Esta es la tercera neoplasia maligna más común en la infancia y en el mediastino, representando casi la mitad de todos los TPM. Cerca de 2/3 partes son LNH y 1/3 parte son linfomas de Hodgkin (LH).<sup>1</sup>

Justo como sucedió en nuestro estudio, los niños que se presentan con LNH frecuentemente manifestaron síntomas relacionados con la compresión de estructuras adyacentes como tos, estridor, dificultad respiratoria y síndrome de VCS.<sup>1</sup> De manera similar, la presencia de

síntomas constitucionales como fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso fue también evidente.

Tal como menciona Grosfeld y colaboradores, ante la sospecha de linfoma, en casos donde hubo linfadenomegalias supraclaviculares o cervicales, el paso inicial fue la toma de biopsia para establecer el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico de estas patologías linfoides no está indicado, y la quimioterapia fue el tratamiento que se empleó.<sup>1,2</sup>

Los tumores de células germinales ocupan el segundo lugar en frecuencia de localización en el mediastino anterior.<sup>1,3</sup> En niños, el mediastino es el cuarto sitio más común de presentación de los teratomas, después del ovario, región sacro-coccígea y testículo.<sup>1</sup> La presencia de calcificaciones en una masa mediastinal anterior, durante la evaluación de una radiografía de tórax, debe considerarse como sugestiva de un teratoma.<sup>2</sup> Como se reporta en la literatura médica, estos tumores se presentaron con mayor incidencia después de los nueve años de edad, en siete de nueve casos totales y los pacientes de sexo masculino fueron los más afectados.<sup>5</sup>

En más del 80% de los casos, los tumores germinales fueron benignos y resecables durante la toracotomía. En ocasiones, el diagnóstico preoperatorio pudo determinarse con facilidad, debido a la presencia de marcadores tumorales elevados.<sup>6</sup> Es importante subrayar, que ante la presencia de una secreción importante de fracción  $\beta$ hCG por parte de un TPM en un niño con datos de pubertad precoz, debe siempre estudiarse al paciente con un cariotipo para descartar la posibilidad de un síndrome de Klinefelter.<sup>6</sup>

El abordaje quirúrgico es necesario en la mayoría de los TPM, sin importar si son benignos o malignos para fines diagnósticos o terapéuticos.<sup>1</sup> Por ese motivo, el 76% de los TPM fueron intervenidos quirúrgicamente y este manejo fue exclusivo en tres pacientes con teratomas maduros. Por otro lado, tal como está indicado el abordaje quirúrgico radical no fue parte del tratamiento de los LNH.<sup>1-3</sup>

Los tumores que predominaron en el mediastino posterior fueron los de tipo neurogénico y acorde con los demás reportes,<sup>1,2,5</sup> la mayor incidencia fue antes de los tres años de edad. Sin embargo, de manera contraria, estos no fueron los TPM más comunes en esta serie. La gran mayoría de los casos (71%) se presentó con síntomas respiratorios y paralelo a lo que menciona Grosfeld y colaboradores, el 14% manifestó síntomas neurológicos compatibles con datos de compresión medular por extensión extradural del tumor a través de los forámenes intervertebrales. No se identificaron signos y síntomas

sugerentes de síndromes paraneoplásicos. Casos en los que, durante la interpretación de una radiografía de tórax por la sospecha de un TPM, se detecte la presencia de pequeños puntos de calcio en una masa localizada en el mediastino posterior, deben considerarse como tumores neurogénicos.<sup>2</sup>

A pesar de que resulta interesante que la tasa de supervivencia suele ser mayor para los pacientes con neuroblastoma primario de mediastino, que para aquellos de la glándula suprarrenal o sitios retroperitoneales (debido a la falta de expresión del gen *N-MYC* en los mediastinales), la presencia de metástasis al momento del diagnóstico parece ser igual de elevada en ambos escenarios.<sup>2</sup> En nuestra serie, el 85% de los pacientes poseían datos de metástasis al momento del diagnóstico.

En términos generales, la esencia del tratamiento inicial requiere de la protección de la vía aérea, la realización de un diagnóstico preciso y resección completa (para quienes está indicado), con una mínima morbilidad.

## ► CONCLUSIONES

Nuestra serie coincide con las de otras instituciones en el aspecto en que la mayoría de los TPM son malignos en los pacientes que son sintomáticos al diagnóstico. Sin embargo, difiere en que los tumores de células germinales fueron las lesiones más comunes. Probablemente, la incidencia de los diferentes tumores varía por el patrón de referencia de cada institución y por el criterio de inclusión que utilizamos, en relación al ingreso a través del Departamento de Urgencias.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

1. Jagers J, Balsara K. Mediastinal Masses in Children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:201-208.
2. Grosfeld JL, Skinner MA, Rescorla FJ, et al. Mediastinal tumors in children: experience with 196 cases. *Ann Surg Oncol* 1994;1:121-127.
3. King RM, Telander RL, Smithson WA, et al. Primary mediastinal tumors in children. *J Pediatr Surg* 1982;17:512-520.
4. Temes R, Allen N, Chavez T, et al. Primary mediastinal malignancies in children: report of 22 patients and comparison to 197 adults. *Oncologist* 2000;5:179-184.
5. Maloney K, Foreman NK, Giller RH, et al. Neoplastic Disease. In: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Detering RR, eds. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Pediatrics*. 20a ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
6. Völkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A* 2006;140:471-481.

# Cáncer de ovario avanzado (Etapa clínica IIIC). Resultados del tratamiento quirúrgico en 100 pacientes

## *Advanced ovarian cancer (Clinical stage IIIC). Results of surgical treatment in 100 patients*

Alfonso Torres-Lobatón, Gabriela Cifuentes, Juan Carlos Oliva-Posada, Alfonso Torres-Rojo, Miguel Ángel Morales-Palomares, Fred Morgan-Ortiz.

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El cáncer epitelial avanzado del ovario se trata electivamente con cirugía más quimioterapia, mediante esquemas a base de platino; la sobrevida a cinco años sin enfermedad no rebasa el 20% a 30%.

**Objetivo:** Mostrar una experiencia institucional con 100 casos de cáncer de ovario en etapa clínica IIIC, tratados con esquemas convencionales.

**Material y métodos:** Selección de la casuística del Servicio de Oncología del Hospital General de México de los años 2002 a 2008, de pacientes que recibieron tratamiento de cirugía primaria o de intervalo con esquemas de quimioterapia, a base de platino más paclitaxel.

**Resultados:** Se intervinieron con cirugías óptimas 24 de 62 pacientes de cirugías primarias (38.7%); 9/19 (47.3%) de intervalo posquimioterapia de inducción y, 15/30 (50%) de las cirugías de intervalo poscirugía primaria subóptima más quimioterapia ( $p>0.05$ ). Con

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** The advanced epithelial ovarian cancer is elective treated with surgery plus chemotherapy platinum based schedules with five years survival that don't exceed the 20% to 30%.

**Objective:** To show institutional experience of 100 cases with ovarian cancer in clinical stage IIIC, managed with conventional treatments.

**Material and methods:** Patients selection from the Oncology Service at the "Hospital General de México" between 2002 and 2008, treated with primary or interval surgery with platinum schedules plus paclitaxel.

**Results:** Twenty four of sixty two patients had optimum surgery as primary treatment (38.7%); 9/19 (47.3%) of the interval surgery after induction chemotherapy and 15/30 (50%) interval surgery after primary suboptimal surgery plus chemotherapy ( $p>0.05$ ). With initial values of Ca 125 antigen of 200 U.I. or less the optimal surgery was made in 75% (15/20) and with values of 1000 U.I. or more 11.7% (2/17;  $p=0.0001$ ).

Servicio de Oncología, Hospital General de México O.D. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Alfonso Torres Lobatón. Palenque N° 49, Colonia Narvarte, C.P. 03020, México D.F., México. Teléfonos: 5519 1792, 5538 1200. Correo electrónico: drtorreslobaton@prodigy.net.mx

valores iniciales de Ca 125 de 200 U.I. o menores, las cifras de cirugías óptimas fueron del 75% (15/20); y con determinaciones de 1 000 U.I. o más, del 11.7% (2/17;  $p=0.0001$ ).

Diecinueve de 86 pacientes (22%) que tuvieron seguimiento, evolucionaron 30 meses como promedio sin evidencia de enfermedad. Las 19 pacientes habían sido sometidas a cirugías óptimas de un grupo de 54 (35.1%), y la cifra incluyó 12/30 tratadas con cirugías de citorreducción primaria (40%), y 7/24 (29.1%) con cirugías de intervalo ( $p=0.40$ ).

**Conclusiones:** Los resultados con cirugías óptimas recuerdan a las referidas en la bibliografía, por otra parte, los obtenidos con cirugías de intervalo no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los de cirugías de citorreducción primaria.

**Palabras clave:** Cáncer de ovario IIIC, tratamiento quirúrgico, México.

*Nineteen of eighty six patients with follow up, (22.0%) had 30 months in average of disease-free survival. These 19 patients had been treated with optimal surgeries from a group of 54, (35.1%) and included 12 of 30 treated with primary cito reduction surgery, (40%) and seven of 24 (29.1%) with interval surgery ( $p=0.40$ ).*

**Conclusions:** *The results with optimal surgery are the same as shown in bibliography and those with interval surgery didn't show statistical differences compare with primary cito reduction.*

**Keywords:** *Ovarian cancer clinical stage IIIC, surgical treatment, Mexico.*

## ► INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la neoplasia responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer ginecológico en Europa occidental, Estados Unidos y Canadá.<sup>1</sup> En los Estados Unidos, representa el 31% de los cánceres del aparato reproductor, el 4% de los cánceres femeninos y la cuarta causa más frecuente de mortalidad por neoplasias en mujeres.<sup>2</sup> Se estima que el riesgo para desarrollar la enfermedad en ese país, es del 1.7%.<sup>3</sup> Mientras que para Europa Occidental, se reporta una sobrevida a cinco años sin evidencia de enfermedad para esta neoplasia del 37%,<sup>1</sup> esta ha mejorado ostensiblemente en los Estados Unidos en los últimos años, con cifras que fueron del 37% para el periodo 1975-1977, hasta el 46% para los años 1996-2004.<sup>2-4</sup>

En México, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) informó que para el año 2007, la enfermedad fue responsable del 5.5% de los fallecimientos por cáncer en la mujer y ocupó para este sexo, el séptimo lugar como causa de muerte. Las cifras de mortalidad dentro de los cánceres del tracto genital, sólo se vieron superadas por las del cáncer cervicouterino.<sup>4</sup> Para el año 2003, el Registro Histopatológico de Neoplasias reportó 2 907 casos de esta enfermedad y 1 403 defunciones.<sup>5</sup>

Debido a que el 60% a 70% de los casos de cáncer de ovario se diagnostica en etapas avanzadas, en las cuales con la terapéutica convencional de cirugía más quimioterapia con esquemas a base de platino y un taxano,<sup>1,6-8</sup> se obtienen sobrevidas a cinco años sin evidencia de enfermedad, que oscilan entre un 20% y 30%.<sup>5-7,9,10</sup> Algunos autores se han dado a la tarea de investigar alternativas tendientes a mejorar o por lo menos igualar estos resultados, sin someter a las pacientes a los riesgos inherentes a cirugías extensas, con resecciones multiorgánicas destinadas a obtener mínimos residuales tumorales.<sup>6,7,11-13</sup>

Si bien, el 60% a 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario responden a la quimioterapia con esquemas a base de platino,<sup>1,5-7,13,14</sup> lo que estimula a los cirujanos a realizar cirugías citorreductoras de máximo esfuerzo en presencia de lesiones avanzadas, constituye un reto el seleccionar a las candidatas para dichos procedimientos. La mayoría de los autores aceptan los siguientes reportes como parámetros, que sugieren la presencia de lesiones irresecables: valores de antígeno Ca 125 mayores de 500 Unidades Internacionales (U.I.), hallazgos tomográficos que indiquen la presencia de carcinomatosis peritoneal, y la presencia de grandes volúmenes de ascitis.<sup>11,14,15</sup> Estas pacientes serán candidatas a iniciar tratamiento con quimioterapia de inducción y ulterior cirugía de intervalo, cuando se obtienen respuestas

objetivas, alternativa con la que se están reportando resultados terapéuticos similares a los convencionales, pero con menor morbilidad.<sup>8,11,12,16</sup>

En esta publicación se muestran los resultados del tratamiento quirúrgico, en 100 pacientes con cáncer epitelial de ovario, con actividad tumoral intraabdominal mayor de 2 cm (etapa clínica IIIc de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, FIGO),<sup>3</sup> que fueron intervenidas quirúrgicamente y que recibieron quimioterapia con esquemas a base de platino y un taxano, como parte de su terapéutica.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de la casuística de cáncer epitelial de ovario de la Unidad de Tumores Ginecológicos, del Servicio de Oncología del Hospital General de México Organismo Descentralizado (O.D.), durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2008; seleccionando 100 expedientes de pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapa clínica IIIc, que recibieron tratamiento en el Servicio mediante cirugía más quimioterapia o quimioterapia más cirugía, empleando como agentes citotóxicos la combinación de platino más paclitaxel.

Los procedimientos quirúrgicos efectuados fueron los aceptados en la bibliografía internacional para estas pacientes:<sup>1,6,8,11,13,15,16</sup> cirugía de citorreducción primaria en pacientes vírgenes de tratamiento; cirugía de reestratificación en pacientes laparotomizadas fuera de la Institución y que ingresaron a esta con tratamiento quirúrgico insuficiente; cirugías de intervalo en pacientes que por volumen tumoral no fueron consideradas para cirugías primarias. Estas pacientes recibieron tres a cuatro ciclos de quimioterapia, y con buena respuesta fueron ulteriormente operadas. Con el mismo procedimiento se consideraron aquellas pacientes que fueron intervenidas primariamente con cirugías subóptimas, y que recibieron tres a cuatro ciclos de quimioterapia con buena respuesta para ser nuevamente laparotomizadas; y por último, pacientes sometidas a cirugías de citorreducción secundaria, quienes habiendo recibido tratamiento combinado inicial, desarrollaron recurrencias tumorales seis meses o más, después de haber concluido su quimioterapia.

Se consideraron candidatas a cirugías de citorreducción primaria, pacientes sin diseminación tumoral extraabdominal que contaban con buena reserva fisiológica, la que incluyó una determinación de albúmina de por lo menos 3 g, y hallazgos no evidentes de carcinomatosis franca por reporte de tomografía axial computarizada (TAC), independientemente de la cantidad de ascitis y de las determinaciones de antígeno Ca 125, como marcador tumoral.

La cirugía de base (rutina de cáncer de ovario) consistió en una histerectomía total con salpingooforectomía bilateral (panhisterectomía) más omentectomía infracólica, resección de ganglios pélvicos y paraaórticos sospechosos de ser metastásicos, y resección de implantes tumorales con o sin resecciones multiorgánicas. Los procedimientos quirúrgicos se consideraron como óptimos, cuando los residuales tumorales fueron de 1 cm o menos por unidad.<sup>6,13</sup>

Una vez cicatrizada la herida quirúrgica, las pacientes recibieron seis ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, para continuar sus controles en consulta externa. Las tratadas con cirugías de intervalo completaron su tratamiento con tres a cinco ciclos más de quimioterapia, con el mismo esquema. Con recurrencias tumorales después de los primeros seis meses, las pacientes fueron nuevamente laparotomizadas, para realizarles cirugías de citorreducción secundaria.

Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico mediante el programa Epi-Info® versión 6.04, *t* de *student* y *ji cuadrada*.

## ▷ RESULTADOS

Las características clínico-patológicas de las 100 pacientes se muestran en la **Tabla 1**. La paciente más joven tuvo 29 años y la de mayor edad 81 años; la media de edad fue 53 años. El 49% tenía carcinomas serosos y el valor medio de antígeno Ca 125 fue 2 669 U.I.

En 62 pacientes se realizaron cirugías de citorreducción primaria, las que fueron óptimas en 24 (38.7%). La cifra de cirugías óptimas en pacientes con reestratificación fue del 36.8% (7/19); y del 47.3% (9/19) en pacientes con cirugías de intervalo posquimioterapia de inducción. Treinta de 50 pacientes laparotomizadas con cirugías primarias subóptimas, recibieron tres a cuatro ciclos de quimioterapia, y fueron nuevamente laparotomizadas al tener respuesta objetiva (cirugía de intervalo). En 15 de ellas (50%), la cirugía fue óptima (**Tabla 2**). Las diferencias en los resultados mostrados en la **Tabla 2**, no tuvieron significación estadística ( $p > 0.05$ ).

Quince de 50 pacientes laparotomizadas primariamente con cirugías subóptimas, tuvieron progresión a pesar de la quimioterapia (30.0%); dos tuvieron respuestas completas con seis ciclos de quimioterapia y tres (6.0%) no regresaron después de su cirugía.

La relación de pacientes con cirugías óptimas de acuerdo al reporte inicial de antígeno Ca 125, se muestra en la **Tabla 3**. Se logró obtener residuales de 1 cm o menores, en el 75% de las pacientes con valores de 200 U.I. o menos *vs.* 11.7% para los casos con reporte de 1 000 U.I. o más ( $p = 0.0001$ ), y *vs.* el 18.1% de valores de 701 a 999 U.I. ( $p = 0.007$ ) (**Tabla 3**).

**Tabla 1.**

Aspectos clínico-patológicos en 100 pacientes.

| Variable                               | N° de pacientes |
|----------------------------------------|-----------------|
| Edad (años)                            |                 |
| 21-30                                  | 2               |
| 31-40                                  | 3               |
| 41-50                                  | 22              |
| 51-60                                  | 24              |
| 61-70                                  | 30              |
| > 70                                   | 19              |
| <b>Menor: 29, mayor: 81, media: 53</b> |                 |
| Histopatología                         |                 |
| Serosos                                | 49              |
| Endometroides                          | 36              |
| Indiferenciados                        | 6               |
| Mucinosos                              | 4               |
| Otros                                  | 5               |
| <b>Valor de Ca 125 (U.I.)*</b>         |                 |
| > 35-100                               | 13              |
| 101-200                                | 7               |
| 201-400                                | 23              |
| 401-700                                | 19              |
| 701-1000                               | 11              |
| > 1 000                                | 27              |

\*Menor: 47 U.I., mayor: 6 325 U.I., media: 2 669 U.I.

Once pacientes fueron sometidas a cirugías de citorreducción secundaria, lográndose en cuatro de ellas (36.4%), cirugías óptimas y en dos, cirugías subóptimas (18.1%). En cinco casos (45.5%), se efectuó únicamente laparotomía con toma de biopsia.

Los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en 58 pacientes con cirugías óptimas se muestran en la **Tabla 4**. En 10 casos se realizaron resecciones intestinales, seis de yeyuno y/o íleon y cuatro de colon. Asimismo, se llevaron a cabo cuatro exenteraciones pélvicas, dos de ellas con esplenectomía. La duración de los procedimientos quirúrgicos osciló entre dos y cinco horas, con una media de tres horas. La pérdida de sangre varió entre 200 mL y 2 000 mL, con 400 c.c. como promedio. La estancia hospitalaria osciló entre tres y 11 días, con una media de 6.5 días.

Once pacientes desarrollaron complicaciones en el posoperatorio (18.7%), siendo las más graves, dehiscencia

**Tabla 2.**

Tratamiento quirúrgico en 100 pacientes.

| Tipo de intervención                                                 | Cirugías de citorreducción óptima |      |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|
|                                                                      | N° de pacientes                   | %    |
| Cirugía de citorreducción primaria*                                  | 24/62                             | 38.7 |
| Cirugía reestadificadora*                                            | 7/19                              | 36.8 |
| Quimioterapia de inducción y cirugía de intervalo*                   | 9/19                              | 47.3 |
| Cirugía primaria subóptima más quimioterapia y cirugía de intervalo* | 15/30                             | 50.0 |

\*p>0.05.

**Tabla 3.**

Valores de Ca 125 en pacientes con citorreducción primaria óptima.

| Valor (U.I.) | N° de pacientes | %    | p     |
|--------------|-----------------|------|-------|
| a) > 1000*   | 2/17            | 11.7 | 0.937 |
| b) 701-999*  | 2/11            | 18.1 |       |
| c) 201-700*  | 12/33           | 36.2 | 0.006 |
| d) < 200*    | 15/20           | 75.0 |       |
| Total        | 31/81           | 38.2 |       |

\*a vs. c (p=0.132); a vs. d (p=0.0001); b vs. c (p=0.454); b vs. d (p=0.0007).

de las anastomosis en dos pacientes, obstrucción intestinal en otras dos, y dehiscencia de la pared abdominal en dos más. En esta serie no se registraron fallecimientos (**Tabla 5**).

En cuanto a los resultados del tratamiento, evolucionaron sin evidencia de enfermedad entre 12 y 72 meses con una media de 30 meses, 19/86 pacientes que tuvieron seguimiento (22.0%). En 74 pacientes (77.9%), se demostró fracaso del tratamiento y siete pacientes que no fueron consideradas para los resultados finales, abandonaron sus controles entre uno y 12 meses, sin evidencia de enfermedad.

Evolucionaron sin evidencia de enfermedad por el lapso mencionado, 19/54 pacientes (35.1%) de las manejadas con cirugías óptimas. La cifra incluyó 12/30 pacientes tratadas con cirugías de citorreducción primaria (40%), y 7/24 (29.1%) con cirugías de intervalo (p=0.40) (**Tabla 6**).

**Tabla 4.**

Procedimientos quirúrgicos en 58 pacientes con cirugías óptimas.

| Procedimiento                                                          | N° de pacientes | %    |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|
| Rutina de cáncer de ovario                                             | 31              | 53.4 |
| Rutina de cáncer de ovario más apendicectomía                          | 12              | 21.0 |
| Rutina de cáncer de ovario más resección de yeyuno y/o íleon           | 6               | 10.3 |
| Rutina de cáncer de ovario más resección de colon                      | 4               | 6.8  |
| Rutina de cáncer de ovario más exenteración posterior                  | 2               | 3.4  |
| Rutina de cáncer de ovario más exenteración anterior más esplenectomía | 2               | 3.4  |
| Rutina de cáncer de ovario más resección parcial de vejiga             | 1               | 1.7  |
| Total                                                                  | 58              | 100  |

Tuvieron seguimiento durante este lapso, cuatro pacientes con cirugías de citorreducción secundaria, y en ningún caso, se obtuvo control de la enfermedad. Las cuatro pacientes con citorreducción secundaria óptima, mostraron nuevas recurrencias tumorales entre seis y 12 meses después de la segunda cirugía; éstas recibieron nuevos esquemas de quimioterapia y se perdieron con actividad tumoral.

La evolución de las pacientes de acuerdo a los reportes iniciales de antígeno Ca 125, se muestra en la **Tabla 7**. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los cuatro grupos que integran la tabla. Las diferencias fueron marginales ( $p=0.0540$ , sin significación estadística), al comparar los valores de más de 1 000 U.I. vs. los de menos de 300 U.I.

## ► DISCUSIÓN

El manejo integral del cáncer epitelial de ovario representa un verdadero reto para las Instituciones del sector Salud que reciben población que no tiene acceso a la seguridad social como lo es el Hospital General de México, ya que al hecho de que la mayor parte de los diagnósticos para esta enfermedad se realizan en etapas avanzadas, debemos agregar el que un buen número de pacientes han recibido algún tipo de manejo sin criterio oncológico fuera de la Institución, lo que influirá en las decisiones terapéuticas y en el pronóstico.

**Tabla 5.**

Cirugías de citorreducción óptima. Morbilidad.

| Complicación                   | N° de pacientes | %    |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Dehiscencia de anastomosis     | 2               | 3.4  |
| Obstrucción intestinal         | 2               | 3.4  |
| Choque hipovolémico            | 2               | 3.4  |
| Dehiscencia de pared           | 2               | 3.4  |
| Infección de herida quirúrgica | 1               | 1.7  |
| Fístula vesicocutánea          | 1               | 1.7  |
| Sepsis                         | 1               | 1.7  |
| Total                          | 11/58           | 18.7 |

Sesenta y dos de las 100 pacientes del presente estudio fueron seleccionadas para cirugía primaria de citorreducción independientemente de los valores de antígeno Ca. 125 y de la cantidad de ascitis con la que ingresaron al Servicio, lográndose en 24 de ellas, (38.7%) citorreducciones óptimas. Esta cifra correspondió al 36.8% (7 de 19) de las enfermas operadas fuera de la institución que ingresaron con lesiones avanzadas y que finalmente se catalogaron como etapas IIIc en las cirugías de re estadificación.

Durante el lapso que abarcó el análisis los factores limitantes para indicar cirugía a pacientes con cáncer ovárico avanzado estuvieron representados fundamentalmente por una reserva funcional deficiente y determinaciones de albúmina menores a 3 gr., mas evidencia franca de diseminación sobre todo al mesenterio, y al abdomen alto por hallazgos de tomografía. La edad avanzada no fue un factor limitante pues el 19% de las pacientes tenía más de 70 años.

Estudios como los de la Clínica Mayo en los Estados Unidos,<sup>14</sup> destacan como factores predictivos de irresecabilidad un deficiente estado nutricional, edad avanzada, el volumen de ascitis, y la presencia de carcinomatosis con hallazgos de invasión al diafragma y al mesenterio. Al respecto, en una encuesta formulada a miembros de la Sociedad Americana de Ginecólogos Oncólogos,<sup>11</sup> el 62% contestó que no es posible predecir en el preoperatorio que pacientes serán candidatas a cirugías óptimas,

**Tabla 6.**

Evolución sin evidencia de enfermedad en pacientes con cirugías óptimas (media de seguimiento: 30 meses).

| Tipo de intervención        | N° de pacientes | %    |
|-----------------------------|-----------------|------|
| a) Citorreducción primaria* | 12/30           | 40.0 |
| b) Cirugía de intervalo*    | 7/24            | 29.1 |
| Total                       | 19/54           | 35.1 |

\*a vs. b ( $p=0.40$ ).

aunque se destaca que un estado nutricional deficiente y hallazgos de tomográficos de gran volumen tumoral sobre todo en abdomen alto constituyen factores muy orientadores al respecto.

Por otra parte, diversos estudios destacan el valor que tiene la determinación de antígeno Ca 125 para predecir que pacientes serán candidatas o no a cirugías de citorreducción óptima,<sup>16-18</sup> señalando que niveles por arriba de 500 U.I. representan un factor predictivo muy importante. Chi SD y colaboradores del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, publicaron en el año 2000 una serie de 100 pacientes en etapa III sometidas a cirugías de citorreducción primaria, en la que con niveles de Ca 125 de 500 U.I. o menos, se realizaron cirugías óptimas en 33/45 casos (73%) vs. 12/55 (22%) con niveles mayores de 500 U.I.<sup>17</sup> Sin embargo, este mismo autor publicó en el 2009,<sup>13</sup> que con la implementación de cirugías extensas para el manejo de lesiones del abdomen superior, los niveles de Ca 125 no fueron útiles para determinar la posibilidad de citorreducción en cánceres avanzados. Los autores publicaron una experiencia con 277 casos en la que lograron cirugías óptimas en el 83% de las pacientes con niveles de Ca 125 menores de 500 U.I., y en el 77% de los que tenían niveles mayores de 500 U.I. Una tercera parte de las pacientes con reportes elevados del marcador tumoral, requirieron de cirugías abdominales altas, concluyendo que los valores del antígeno no fueron de utilidad para predecir el estado de la citorreducción, aunque su determinación puede predecir el volumen tumoral y el involucro de los órganos del abdomen superior.

En la serie aquí presentada, se obtuvieron cifras de citorreducción óptima en el 75% de las pacientes con marcador tumoral de 200 U.I. o menos vs. el 18.1%, de aquellas que reportaron valores de 701 a 999 U.I.

**Tabla 7.**

Evolución sin evidencia de enfermedad, de acuerdo a las cifras iniciales de Ca 125 (media de seguimiento: 30 meses).

| Valor (U.I.) | N° de pacientes | %      | p      |
|--------------|-----------------|--------|--------|
| a) > 1 000*  | 2/25            | 11.1   | 0.7491 |
| b) 600-999*  | 2/11            | 18.1   |        |
| c) 300-599*  | 7/27            | 25.9   | 0.4957 |
| d) < 300*    | 8/23            | 34.7.0 |        |
| Total        | 19/86           | 22.0.0 |        |

a vs. c ( $p=0.1801$ ); a vs. d ( $p=0.0540$ ); b vs. c ( $p=0.9294$ ); b vs. d ( $p=0.5541$ ).

( $p=0.006$ ), y del 11.7% para aquellas con marcador tumoral por arriba de 1 000 U.I. ( $p=0.0001$ ). Lo anterior ha sido causa de que en nuestro Servicio, se le está dando una mayor importancia a las determinaciones de Ca 125 por arriba de las 1 000 U.I. como criterio de selección en cáncer avanzado de ovario, para las candidatas a cirugías de citorreducción primaria.

Estudios recientes como los realizados por el Grupo Europeo para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos de los Estados Unidos y otras instituciones,<sup>8,11,15,16</sup> concluyen que la quimioterapia de inducción en pacientes con lesiones avanzadas puede acompañarse de cirugías óptimas, con la misma frecuencia que en pacientes elegibles para cirugías de citorreducción primaria, pero con menor morbilidad y con un pronóstico similar.

Las cifras de citorreducciones óptimas en pacientes vírgenes de tratamiento que cursan con lesiones avanzadas, oscilan entre un 29% y 82%.<sup>7,11,14,18,19</sup> En las series reportadas del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, la cifra para un primer informe fue del 45%<sup>17,18</sup> y 81% en un reporte ulterior, para aquellos casos sin evidencia de diseminación al abdomen alto.<sup>7</sup> En dicho informe, señalan los autores que se logró este objetivo en el 63% de las pacientes con enfermedad mínima en abdomen superior, y en el 39% con tumores voluminosos en esta localización.<sup>7,13</sup> Las cifras de cirugías óptimas en 1 228 pacientes, del Grupo de Ginecología Oncológica de los Estados Unidos fueron del 64%.<sup>10</sup>

En el 38.7% (24/62) de las pacientes del presente análisis elegibles para cirugías de citorreducción primaria, logró realizarse cirugías óptimas, al igual que en el 36.8% (7/19) de las candidatas a cirugías de reestatificación. Estas cifras son menores a las referidas con anterioridad, y las justificamos en virtud de que la mayor parte de

pacientes con cánceres avanzados que ingresan a nuestra Institución, han acudido a otros Centros donde no fueron admitidas por lo complejo de su padecimiento. Las cifras de citorreducciones óptimas ascendieron al 47.3% y 50%, en pacientes no elegibles para cirugías primarias, y que recibieron, o bien, quimioterapia de inducción o quimioterapia poscirugías primarias subóptimas, seguidas de nueva laparotomía de intervalo.

En 43/58 pacientes de nuestro análisis manejadas con cirugías óptimas (74.1%), los procedimientos incluyeron la rutina de cáncer de ovario con o sin apendicetomías y, en 15 (25.8%) cirugías más extensas sobre todo a nivel del abdomen inferior: cuatro exenteraciones pélvicas y una resección parcial de la vejiga urinaria. En 10 pacientes (17.2%) se llevaron a cabo resecciones intestinales, y en dos esplenectomías.

Consideramos que cirugías multiorgánicas que incluyen la pancreatectomía distal, las resecciones del diafragma y las resecciones parciales del hígado, como lo reportan Chi SD y colaboradores,<sup>13</sup> pueden tener una mejor indicación para el tratamiento de pacientes que han recibido quimioterapia de inducción con buena respuesta, pues es justificable para estos casos una cirugía de máximo esfuerzo tendiente a optimizar el pronóstico. Vergote I y colaboradores del Grupo de Ginecología Oncológica de los Estados Unidos, publicaron en el 2010, que la resección de la totalidad de la enfermedad macroscópica, constituyó la variable más importante para predecir la sobrevida en 632 pacientes manejadas con cirugías primarias o de intervalo, así como los efectos adversos y la mortalidad fueron mayores en los casos tratados con cirugías primarias.<sup>8</sup>

Las cirugías primarias óptimas se acompañan de morbilidad, y en algunos casos de mortalidad operatoria. Las cifras de morbilidad referidas en la literatura médica oscilan entre un 11% y 67%; y las de mortalidad entre un 0% y 6.7%, con una media de 2.8%.<sup>8,12,14,20,21</sup> La morbilidad observada en 293 pacientes del suroeste de Holanda, reportadas por Gerestein GG y colaboradores, fue del 34% y la mortalidad del 4.8%.<sup>20</sup> Estudios como los de la Clínica Mayo, concluyen que influyen en la morbilidad como factores independientes: el estado funcional de las pacientes, los niveles de albúmina y la complejidad de los procedimientos quirúrgicos.<sup>14,20</sup>

En nuestra revisión, 11/58 pacientes sometidas a cirugías de citorreducción óptima (18.7%) desarrollaron complicaciones, y nueve fueron catalogadas como severas del orden de la oclusión intestinal, la dehiscencia de anastomosis y la sepsis. No hubo fallecimientos.

En el presente estudio evolucionaron sin evidencia de enfermedad entre 12 y 72 meses, con una media de 30 meses, el 22% de las pacientes. La cifra incluye 12/30

pacientes tratadas con citorreducciones primarias (40%); y 7/24 (29.1%) de las cirugías de intervalo ( $p=0.40$ ).

De acuerdo a la literatura consultada, se obtienen sobrevidas a cinco años sin evidencia de enfermedad para pacientes en etapa IIIc tratadas con cirugía y esquemas con platino más un taxano, del orden del 20% al 30%.<sup>5,7,9,10</sup> Estas fueron del 29% para pacientes del Grupo de Ginecología Oncológica publicado por Winter EW y colaboradores,<sup>10</sup> y del 23% en 272 pacientes reportadas por Baeck Su-Jin y colaboradores, de La Universidad de Ulksan en Seúl, Korea.<sup>9</sup> El factor que influye en forma definitiva en el pronóstico de las pacientes, que responden a la quimioterapia mencionada es la ausencia de tumor residual después de la cirugía.<sup>1,7,8,10,20,21</sup> Algunos autores señalan además como factor favorable para el pronóstico, una edad menor a 40 años y como factores adversos, volúmenes tumorales residuales mayores de 2 cm y el diagnóstico histopatológico de células claras.<sup>8,10</sup>

Once de las pacientes del presente estudio fueron candidatas a cirugías de citorreducción secundaria, y en cuatro (36.4%) las cirugías fueron óptimas. En ningún caso se logró el control del padecimiento. Se estima que las cifras de cirugías óptimas obtenidas para estas pacientes varían entre un 40% y 60%, que las mejores candidatas a este procedimiento son pacientes que permanecen sin actividad tumoral entre 12 y 30 meses posteriores al tratamiento primario, y quienes tienen opción a curación son aquellas en las que la cirugía erradicó la totalidad del tumor.<sup>22-24</sup> En la serie de 157 pacientes reportada por Chi SD y colaboradores, únicamente el 15% continuaban vivas sin cáncer al momento del reporte.<sup>25</sup>

En el presente estudio se correlacionó la determinación inicial del antígeno Ca 125, con la sobrevida a 30 meses en pacientes tratadas con cirugías óptimas. Aún cuando las pacientes con valores de 300 U.I. o menos, mostraron los mejores resultados, las diferencias al comparar los diferentes grupos no fueron estadísticamente significativas.

## ▷ CONCLUSIONES

Se obtuvieron cirugías de citorreducción óptima en 24/62 pacientes (38.7%) tratadas con cirugías de citorreducción primaria; en 9/19 (47.3%) de las manejadas con cirugías de intervalo posquimioterapia de inducción; y en 15/30 (50%) de las operadas como cirugías de intervalo, que recibieron quimioterapia posterior a una cirugía inicial subóptima. Las diferencias al comparar estos grupos no tuvieron significación estadística.

De acuerdo a los valores de Ca 125, las cifras de cirugías óptimas fueron del 75% (15/20) con determinaciones de 200 U.I. o menores *vs.* 11.7% (2/17) con cifras de

1 000 U.I. o más ( $p=0.0001$ ) y del 18.1% (2/11) con determinaciones de 701 U.I. a 999 U.I. ( $p=0.0007$ ).

Se lograron cirugías óptimas en 4/11 pacientes (36.4%), elegibles para cirugías de citorreducción secundaria.

Evolucionaron entre 12 y 72 meses sin evidencia de enfermedad, con una media de 30 meses, 19/86 pacientes que tuvieron seguimiento (22%).

Se obtuvo seguimiento sin evidencia de enfermedad durante el lapso mencionado en 19/54 pacientes, manejadas con cirugías óptimas (35.1%). La cifra incluye 12/30 tratadas con cirugías de citorreducción primaria (40%), y 7/24 (29.1%) con cirugías de intervalo ( $p=0.40$ ).

En esta serie, 11 pacientes fueron candidatas a cirugías de citorreducción secundaria. En ningún caso logró obtenerse control de la enfermedad.

Los resultados mostrados en esta serie con cirugías óptimas recuerdan a los conseguidos de la literatura revisada; y los resultados obtenidos con cirugías de intervalo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los de cirugías de citorreducción primaria.

Es deseable que con el advenimiento de nuevos marcadores tumorales y con mayor accesibilidad a modernos métodos de imagen, se logren diagnósticos más tempranos, a fin de ofrecer un mejor pronóstico a las mujeres afectadas por esta penosa enfermedad.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

- Verleye I, Ottevanger PB, Vergote I. Surgical program building in advanced ovarian cancer: European perspective. *Gynecol Oncol* 2009;114:S10-S14.
- Berek SJ, Friedlander M, Hacker FN. Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal. En: Berek, Hacker, eds. *Oncología Ginecológica*. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 443-493.
- Cannistra AS, Gershenson MD, Pecht A. Ovarian Cancer. In: De Vita, Hellman, Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology, 8<sup>th</sup> Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1568-1583.
- Gallardo RD, Cantu de LD, Alanis LP, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México. "GICOM" *Rev Inv Clin* 2011;63:665-702.
- Consultado el 20 de enero de 2013. [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx)
- Pimentel RAA, Cervantes SMG. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; Revisión de la bibliografía. *GAMO* 2010;9:161-174.
- Zivanovic O, Aldini A, Carlson WJ, et al. Advanced cytoreductive surgery in ovarian cancer: American perspective. *Gynecol Oncol* 2009;114:S3-S9.
- Vergote I, Tropé GC, Amant F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.
- Baeck Su-Jin, Park Jeong-Yeol, Kim Dae-Yeon, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:223-228.
- Winter EW III, Larry MG, Tian Ch, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621-3627.
- Dewdney BS, Rimel BJ, Reinhart AJ, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: Survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:18-21.
- Gerstein GG, Damhuis RAM, Vries de M, et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:2799-2803.
- Chi SD, Zivanovic O, Palayekar LM, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:6-10.
- Aletti GD, Gostout SB, Podratz CK, et al. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patients status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33-37.
- Hegazy AFM, Hegazy AFR, Elshafey AM, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *WJ Surg Oncol* 2005;3:57-64.
- Kang S, Kim TJ, Seo SS, et al. Interaction between preoperative CA-125 level and survival Benefit of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:18-22.
- Chi SD, Ennapadam S, Venkatraman Ph, et al. The Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-234.
- Vorgias G, Iavazzo Ch, Savvopoulos P, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;112:11-15.
- Eisenkop MS, Spirtos MN, Michael LW-Ch. Optimal cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: A commentary. *Gynecol Oncol* 2006;329-335.
- Gerstein CG, Eijkemans MJ, Kooi GS, et al. Prediction of 30 day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:102-109.
- Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103:559-564.
- Bristol ER, Puri I, Chi SD. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274.
- Bae J, Cheol LM, Choi JHo, et al. Prognostic factors of secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2009;20:101-106.
- Eitan R, Chi SD. Secondary Cytoreduction in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: Pro. In: Reed N, Gutsekin M, Ayban A, eds. *Textbook of Gynecology Oncology*. Günes Publishing; 2010. p. 500-502.
- Chi SD, McCaughy K, Diaz PJ, et al. Guidelines and Selection Criteria for secondary Cytoreductive Surgery in Patients with recurrent platinum-Sensitive Epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939.

# Nuevos fármacos en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: acetato de abiraterona

## *New drugs in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate*

Lucía Martínez-Hernández,<sup>1</sup> Marcela Martínez-Prieto,<sup>2</sup> Gabriel Galván-Salazar.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

El adenocarcinoma de próstata es la segunda causa de mortalidad por cáncer en los hombres a nivel mundial. La terapia de privación hormonal ha sido por más de 50 años el estándar de tratamiento. Aunque la castración de manera inicial se considera una terapia efectiva, la mayoría de los pacientes progresará a pesar de los bajos niveles de testosterona (cáncer de próstata resistente a la castración CPRC). Los andrógenos intratumorales y extragonadales representan un medio para el crecimiento, mediado por el receptor androgénico (RA) en el CPRC, por lo que se han convertido en blancos terapéuticos. El análogo de la pregnenolona, acetato de abiraterona (AA), es un medicamento de administración oral, potente inhibidor de la enzima CYP17, clave en la biosíntesis hormonal androgénica, incluyendo testosterona y dihidrotestosterona a nivel testicular, adrenal e intratumoral. En el estudio fase 3 del AA, se demostró que la

### ▷ ABSTRACT

*Adenocarcinoma of the prostate is the second leading cause of death for men worldwide. Hormone deprivation therapy has been the standard of care in these patients for more than 50 years. Although castration might initially be considered an effective therapy, many patients will have disease progression despite low levels of serum testosterone (Castration Resistant Prostate Cancer). Intratumoral and extragonadal androgens are a source of androgen receptor-mediated growth in CRPC, reason for which they might be good targets to look at. Abiraterone acetate (AA), a pregnenolone analog, is an orally administered potent CYP17 inhibitor, key to androgen biosynthesis including the synthesis of dihydrotestosterone and testosterone at a testicular, adrenal and intratumoral level. A phase III study of AA 1000 mg daily dose, in patients with CRPC previously treated with docetaxel, showed an increase in overall survival from 10.9 in the placebo arm to 14.8 months in the control arm (IR=0.65; IC 95%=0.54-0.77; p<0001).*

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

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

3 Médico Residente de la Especialidad de Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Lucía Martínez Hernández. Janssen de México S. de R.L de C.V. Av. Miguel Ángel de Quevedo N° 247, Colonia Romero de Terreros, C.P. 04310, Delegación Coyoacán, México D.F., México. Celular: (04455) 16862019. Correo electrónico: lmarti41@its.jnj.com

administración de 1 000 mg del AA y prednisona, en pacientes con CPRC previamente tratados con docetaxel, incrementa la supervivencia global (SG) de 10.9 meses en grupo placebo, y a 14.8 meses en grupo control (IR=0.65; IC 95%=0.54-0.77;  $p<0.0001$ ). Dada la extensión en la SG, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés), en Estados Unidos aprobó en abril del 2011 su uso para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico, previamente tratados con quimioterapia basada en docetaxel.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, bloqueo androgénico, antígeno prostático específico, docetaxel, acetato de abiraterona, México.

*Because of prolongation in overall survival, the Food and Drug Administration approved Abiraterone acetate in April 2011 for the treatment of patients with metastatic prostate cancer who had been previously treated with docetaxel.*

**Keywords:** Metastatic castration resistant prostate cancer, androgen blockade, prostate specific antigen, docetaxel, abiraterone acetate, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

La importancia del adenocarcinoma de próstata radica de manera primordial en su epidemiología, ya que constituye la segunda causa de muerte en hombres a nivel mundial, representa un 22% y 28% de los nuevos casos de cáncer en Europa y Estados Unidos de América (EUA), respectivamente.<sup>1,2</sup>

En los EUA se diagnosticaron aproximadamente 192 000 casos en el año 2009, y 27 300 pacientes fallecieron de esta enfermedad.<sup>3</sup> Los hombres en los EUA tienen un 16% de probabilidad de ser diagnosticados con cáncer de próstata a lo largo de su vida, y aproximadamente un 3% de probabilidad de fallecer por esa causa. El índice de incidencia/mortalidad es de 7.1, en contraste con otros cánceres como mama, cuyo índice es de 1.2. Por la alta incidencia y mortalidad de esta patología, no existe ninguna duda acerca de la importancia de su tratamiento.<sup>4</sup>

En nuestro país, el Registro Hospitalario de Cáncer publicado en 2004 por Rizo y colaboradores, el cáncer de próstata ocupó el noveno lugar a nivel global y el segundo en hombres con 527 casos registrados del año 2000 al 2004, en el Instituto Nacional de Cancerología, lo que representa el 2.7% de todos los cánceres, presentándose con mayor frecuencia en adultos de edad avanzada, el 96.8% de los casos se presentó en adultos mayores de 50 años.<sup>5</sup> De acuerdo con los reportes de defunciones en hombres por tumores malignos en el 2008 publicados por el INEGI, el mayor porcentaje de lesiones malignas

fue en la próstata (8.1%). En nuestro país, el 70% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en etapas avanzadas.<sup>6</sup> Una vez que se desarrolla enfermedad metastásica y resistencia hormonal, existen pocas opciones terapéuticas que prolonguen la supervivencia. La quimioterapia basada en docetaxel provee únicamente una ventaja en supervivencia de dos a tres meses, en comparación con otros esquemas de quimioterapia.<sup>7,8</sup>

El cáncer de próstata es un cáncer de crecimiento lento, muchos hombres con la enfermedad nunca experimentarán problemas derivados de ella y morirán sin que el cáncer alcance un significado clínico. La incidencia se incrementa a partir de los 40 años, llegando a su pico máximo a los 80 años. El 80% de los casos se diagnostican en hombres de más de 65 años, siendo la edad media del diagnóstico 72 años.<sup>7,8</sup>

La supervivencia específica del cáncer de próstata confinado al órgano no tratado es del 93.8% a los cinco años. En numerosos estudios prospectivos, la supervivencia global (SG) media de pacientes con cáncer de próstata metastásico ha permanecido relativamente estable durante las últimas cinco décadas, siendo aproximadamente de 24 a 36 meses.<sup>9</sup>

Desde los estudios iniciales de Huggins y Hodges en 1941, en donde se demostró el efecto benéfico de la castración quirúrgica y la administración de terapia hormonal basada en estrógenos en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, la terapia de privación hormonal

(TDH) ha constituido la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Los tratamientos habituales están constituidos por la orquiectomía bilateral o la castración farmacológica, mediante la utilización de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GHRH), ya sea solos o en combinación con algún antiandrógeno (bloqueo androgénico completo), teniendo como resultado disminución en el antígeno prostático específico (APE), regresión de masa tumoral y adecuada paliación de los síntomas.<sup>10</sup>

A pesar de esto, la terapia hormonal de manera exclusiva rara vez cura la enfermedad, y la recurrencia tumoral ocurre de un 30% a 40% de los casos, incluso cuando el tumor se encuentre bien localizado. Estas observaciones sugieren que las células tumorales son resistentes a la TDH, siendo capaces de replicarse y sobrevivir.<sup>10,11</sup>

#### ▷ CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO REFRACTARIO

El término adecuado para nombrar a los pacientes con cáncer de próstata hormono refractario continúa siendo tema de discusión, sin embargo, el término “cáncer de próstata resistente a la castración” (CPRC) es el más aceptado, ya que se sabe que estos pacientes continúan siendo sensibles a manipulaciones hormonales secundarias. El CPRC se define como aquel cáncer que ha progresado a pesar de niveles de testosterona adecuados para la castración (< 50 ng/dL). Antes de 1990, los pacientes con CPRC se presentaban con pérdida de peso y sintomatología ósea. Actualmente, cuando se utiliza el APE para seguimiento de pacientes con CPRC, la mayoría de los pacientes son asintomáticos, manifestando progresión de la enfermedad únicamente por la elevación del marcador.<sup>12</sup>

Es necesario un mejor entendimiento de la biología del CPRC para proporcionar nuevos abordajes terapéuticos que sean clínicamente útiles, tanto en pacientes que han progresado después de un régimen de quimioterapia basado en taxanos, como en aquellos que no son candidatos para quimioterapia.

#### ▷ MECANISMOS DE RESISTENCIA HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

El control el crecimiento tumoral en el cáncer de próstata es un elemento crucial. La testosterona es una hormona esencial para el crecimiento tumoral, por lo que es imperativo disminuir la síntesis de los andrógenos periféricos e intratumorales. Esta hormona se produce mediante el metabolismo de sus precursores androgénicos, dihidroepiandrosterona (DHE) y androstenodiona, mediante la enzima CYP17, la cual convierte estos precursores esteroideos en andrógenos de 19 carbonos,

posteriormente se convierte en el andrógeno 5 dihidro-testosterona (5 DHT), mediante la enzima 5 $\alpha$ reductasa en la glándula prostática; tanto la testosterona como la 5 DHT, estimulan el crecimiento prostático.

La TDH estándar con orquiectomía o agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), disminuye la producción testicular de andrógenos, sin embargo no tienen efecto en la producción adrenal. Los pacientes con cáncer de próstata que han sido sometidos a castración, ya sea quirúrgica o farmacológica, tienen de manera permanente un 10% de su basal de testosterona circulante, debido a la conversión de esteroideos adrenales hacia testosterona.<sup>13</sup> Se han detectado niveles elevados de RNA de la enzima CYP17 en pacientes con cáncer de próstata metastásico, cuya escala de Gleason es alta, esto sugiere que existen niveles residuales la enzima CYP17 involucrados en la síntesis autocrina de andrógenos, los cuales contribuyen a la detección de niveles elevados hormonales intratumorales.<sup>14</sup> Se han postulado múltiples mecanismo de resistencia a la terapia androgénica, dentro de los cuales se incluyen la amplificación del receptor androgénico, hiperactivación del mismo sin ligando hormonal, mutación del receptor y activación por esteroideos u otros ligandos,<sup>15</sup> resultando en la producción continua adrenal e intratumoral de andrógenos, promoviendo la progresión de la enfermedad.<sup>16,17</sup>

#### ▷ ABIRATERONA. BASES PARA EL DESARROLLO DE LA MOLÉCULA

La enzima clave que media la síntesis androgénica en los testículos y glándulas adrenales es la CYP17, cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 19(q24.3), el cual codifica para la producción de la enzima, que se localiza en el retículo endoplásmico de las células de Leydig a nivel testicular, la región de la teca interna a nivel de los ovarios y en la zona fasciculada y reticular de las glándulas adrenales.<sup>18</sup> Esta enzima microsomal cataliza dos reacciones esteroideas independientes, necesarias para la biosíntesis de andrógenos y estrógenos (17 $\alpha$ hidroxiase y 17,20 liasa) tanto a nivel testicular, adrenal e intratumoral.<sup>19</sup> Debido al papel indispensable de esta enzima, la inhibición de la misma suprime la producción androgénica en todos los órganos endocrinos.

Los pacientes que cursan con deficiencia congénita de la enzima CYP17 no tienen insuficiencia adrenocortical, ya que la síntesis de cortisol se encuentra intacta, sin embargo, la pérdida de la función de la CYP17 interrumpe la retroalimentación negativa con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), resultando en incremento en los niveles de la misma, así como de los niveles de precursores esteroideos.<sup>20</sup>

**Tabla 1.**

Características del acetato de abiraterona.

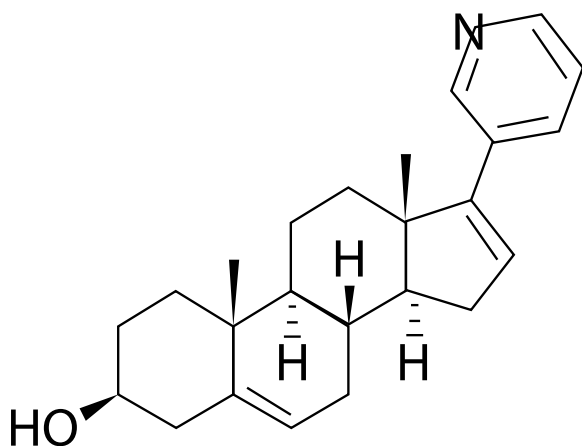
|                              |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicación                   | Aprobado por la FDA junto con prednisona, para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en pacientes que progresaron a la quimioterapia basada en docetaxel |
| Mecanismo de acción          | El acetato de abiraterona es una prodroga de abiraterona, la cual inhibe la síntesis de testosterona mediante la inhibición selectiva de la enzima CYP 17 A1                                    |
| Dosis y posología            | 1 000 mg al día, administración oral                                                                                                                                                            |
| Eventos adversos más comunes | Retención hídrica, fatiga, artralgias, constipación y dolor óseo                                                                                                                                |

Adaptado de Yang LP.<sup>44</sup>

FDA: administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos de América.

**Figura 1.**

Molécula de acetato de abiraterona



A pesar de que el ketoconazol es un inhibidor no selectivo de la enzima CYP17A1, este no ha demostrado un beneficio en la supervivencia en CPRC.<sup>21</sup> Sin embargo, continúa siendo ampliamente utilizado en esta indicación. La eficacia del ketoconazol en el CPRC en pacientes que han progresado a la quimioterapia con docetaxel, únicamente ha sido evaluada en estudios retrospectivos,<sup>22</sup> en los cuales la respuesta del APE (reducciones > 50%) se ha observado en aproximadamente 25% de los pacientes. Las toxicidades del ketoconazol son poco favorables, dentro de éstas se incluyen fatiga, náusea, vómito, efectos

cutáneos, neuropatía periférica y elevación importante de las transaminasas.<sup>23</sup> Las limitaciones del tratamiento con ketoconazol y el deseo de optimizar la TDP ha motivado el desarrollo de nuevos inhibidores más selectivos de la CYP17, siendo el compuesto más extensamente estudiado el AA<sup>24</sup> (**Figura 1**).

#### ► FARMACOLOGÍA

En la **Tabla 1** se muestra un resumen de la actividad del AA, el cual es un compuesto esteroideo 3-piridil, derivado de la pregnenolona, desarrollada en el Instituto de Investigación de Cáncer del Reino Unido; es un potente inhibidor selectivo de la enzima CYP17 (**Figura 1**).<sup>25</sup> Contiene dobles uniones en posición 16-17, la cual es necesaria para lograr la inhibición irreversible de la enzima CYP17, que junto con la sustitución 3- piridil resulta en una inhibición de 10 a 30 veces más selectiva de la enzima, en comparación con el ketoconazol. Para incrementar la disponibilidad oral de la abiraterona, se desarrolló la prodroga 3β-O-Acetato de Abiraterona, la cual es rápidamente metabolizada a su metabolito activo. El AA inhibe de manera primordial a la enzima CYP17 (IC<sub>50</sub> 72 nM), ya que se encontró que las enzimas CYP que están involucradas en las síntesis de glucocorticoides (CTP11B1), mineralocorticoides (CYP11B2) y metabolismo hepático de ciertas drogas (CYP3A4), no se inhiben con la misma intensidad que las CYP17. En modelos animales, el AA redujo la concentración de testosterona a ≤ 0.1nmol/L, y a pesar de incrementos de hasta cuatro veces en la hormona luteinizante (HL), no se encontró crecimiento de glándulas adrenales, ni aumento compensatorio en la ACTH.<sup>26</sup>

## ▷ SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

El primer estudio fase I sobre el AA en humanos fue publicado por O'Donnell en el 2004,<sup>27</sup> reclutó 16 pacientes y tuvo como finalidad demostrar la habilidad del AA administrado como dosis única o múltiple de suprimir los niveles de testosterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico, castrados como no castrados, que no hubieran recibido ningún tipo de quimioterapia previo. La dosis única del AA en aquellos pacientes sometidos a castración, ya sea quirúrgica o farmacológica, resultó en la supresión de los niveles de testosterona de dos a cinco días sin supresión de la  $17\alpha$ -OH progesterona o cortisol, aunque existió hipocortisolismo subclínico (pobre respuesta a la administración de ACTH). Se requirieron múltiples dosis > 800 mg al día en aquellos pacientes no sometidos a castración, para mantener los niveles de testosterona suprimidos, la mayoría de los pacientes alcanzaron la concentración plasmática máxima a las cuatro horas, con una vida media de aproximadamente 29 horas.

Existen dos estudios fase 1 que fueron determinantes para la realización de estudios posteriores con AA, el primer estudio incluyó pacientes no sometidos de manera previa a ketoconazol, mientras que el segundo incluyó pacientes con exposición previa.<sup>19,28</sup> El primer estudio publicado por Attard y colaboradores en el 2008, tuvo como objetivo determinar la seguridad y tolerabilidad del AA, incluyó 21 pacientes con CPRC vírgenes a quimioterapia, se encontró que los valores de eliminación plasmática variaron entre 4 943.3 a 1 347.2 L/h. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) se incrementaron al aumentar la dosis, aunque no de manera proporcional ( $R^2=0.186$  y  $R=0.049$ , respectivamente). La vida media fue de 10.3 horas de manera constante, cuando el AA se administró con alimentos de abundante contenido de grasa se incrementó de manera importante la exposición a la droga (4.4 veces) en comparación con la administración de la droga en ayuno ( $p=0.049$ ). No existió incremento en la Cmax, sin embargo la absorción se incrementó de manera importante después de la administración con alimentos. Este fue el primer estudio que demostró que la inhibición selectiva de la enzima CYP17 es segura, y se asocia con una supresión sérica de los niveles de andrógenos duradera. El incremento de la dosis hasta 200 mg fue exitoso y no se encontraron toxicidades grado tres o cuatro, las toxicidades encontradas en este estudio fueron de manera predominante, los asociados a un exceso de mineralocorticoides y se trataron de manera exitosa con el antagonista del receptor de mineralocorticoides eplerenona. Ningún paciente desarrolló insuficiencia suprarrenal y los autores concluyeron que, el AA debe administrarse con una dosis diaria de prednisona de 5 mg.

En el segundo estudio fase 1 realizado en la Universidad de California, un estudio de incremento de dosis, se reportó el impacto del tratamiento previo con ketoconazol.<sup>36</sup> De los 33 pacientes, 18 (55%) experimentaron una disminución del APE  $\geq 50\%$ , de los 14 pacientes que no recibieron ketoconazol de manera previa, ocho (61%) respondieron al AA. De los 19 pacientes tratados con ketoconazol de manera previa, 10 (53%) experimentaron  $\geq 50\%$  de disminución en el APE, mientras se encontraban en tratamiento con AA y la media del tiempo de progresión fue de 21 semanas. Tres de cuatro pacientes que suspendieron el ketoconazol por toxicidad, experimentaron una disminución del APE. Siete pacientes de 15 que presentaron progresión de la enfermedad con ketoconazol tuvieron una disminución del APE con la administración del AA. Estos datos sugieren que los pacientes tratados de manera previa con ketoconazol no tienen un riesgo incrementado de toxicidad con el AA, y gran parte de estos pacientes responderán a esta terapia.

## ▷ EFICACIA

En un estudio fase 2,<sup>29</sup> se reportó la eficacia del AA en dosis de 1 000 mg al día en pacientes con CPRC progresivo, antes y después del uso de docetaxel. En éste, ocho de los 47 pacientes reclutados habían recibido ketoconazol previamente y 18 pacientes se encontraban recibiendo dosis estables de esteroides, para mantener la clase funcional. El 45% de los pacientes tratados con AA alcanzaron una disminución del APE  $\geq 50\%$ . El tiempo promedio a la progresión fue de 169 días (IC 95%=82-200) y 12 pacientes (25.5%) permanecieron en el estudio al término de 48 semanas. Hipocalemia, hipertensión y retención hídrica ocurrieron en 26 (55%), ocho (17%) y siete (15%) de los pacientes, respectivamente, los cuales fueron tratados con eplerenona y dosis bajas de esteroides. Un segundo estudio fase 2 que incluyó 58 pacientes con CPRC con progresión a docetaxel, demostró que el tiempo a la progresión (TTP) en aquellos pacientes que no habían recibido ketoconazol de manera previa, fue mayor que en aquellos con exposición anterior (198 *vs.* 99 días, respectivamente).<sup>30</sup>

La actividad del AA fue establecida en un estudio fase 3 de asignación aleatoria (estudio COU-AA-301), multicéntrico, en el cual se incluyeron 1 195 hombres previamente tratados con quimioterapia basada en docetaxel. Fueron asignados de manera aleatoria en un ratio 2:1, para recibir AA (1 000 mg/día) más prednisona (5 mg dos veces al día) *vs.* placebo más prednisona, con el mismo horario de administración<sup>31</sup> (Tabla 1).

**Tabla 2.**

Acetato de abiraterona en paliación del dolor y eventos esqueléticos relacionados.

|                                                    | AA<br>(N=797)  | Placebo<br>(N=398) | p       |
|----------------------------------------------------|----------------|--------------------|---------|
| Paliación/Intensidad del dolor n%                  | 155/349 (44.4) | 44/163 (27)        | 0.0002  |
| Tiempo a la progresión (mediana), d (IC 95%)       | 169 (113 302)  | 312 (165 450)      | 0.00010 |
| Tiempo a la progresión (percentila 25), d (IC 95%) | 225 (171 315)  | 142 (91 253)       | 0.0056  |

Adaptado de Danila DC, et al.<sup>38</sup>

AA: acetato de abiraterona.

El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad (basado en el incremento del APE en suero, hallazgos por imagen o clínicos) o muerte. Se determinó la progresión de la enfermedad cuando existió incremento del dolor y deterioro en el estado general, así como cuando existió progresión objetiva, ya sea por imagen. Un incremento en el APE (o la falta de disminución del mismo), no se consideraron criterios para terminación del tratamiento. El ensayo clínico fue terminado basado en un análisis interino cuando los resultados excedieron los criterios previamente establecidos. Después de un seguimiento a 13 meses, el tratamiento con abiraterona mejoró significativamente la SG, considerado el objetivo primario del estudio, comparado contra placebo (media de 14.8 *vs.* 10.9 meses; tasa de riesgo (HR) 0.65; IC 95%=0.54-0.77). Los beneficios fueron similares para todos los análisis pre-establecidos. Se encontraron también mejorías estadísticamente significativas en el tiempo de progresión del APE, supervivencia libre de progresión (SLP) y respuesta en la disminución del APE (10.2 *vs.* 6.6 meses, 5.6 *vs.* 3.6 meses y 29% *vs.* 6%, respectivamente).

Los análisis secundarios de este estudio fase 3 se han enfocado en el impacto de abiraterona en la mejoría de los síntomas por metástasis óseas. De los 797 pacientes incluidos en el estudio, el 90% de los pacientes tenían metástasis clínicamente significativas, el 44% de los pacientes cursaron con dolor clínicamente significativo secundario a estas metástasis. En el brazo de abiraterona más placebo existió una mejoría significativa en la paliación del dolor en comparación con el brazo de placebo y prednisona, esto incluyó mejoría del dolor intenso en aquellos pacientes con al menos dos ciclos de tratamiento de paliación para el dolor (44 *vs.* 27%), tanto la mediana de duración de la mejoría del dolor como la mediana del tiempo de progresión de la intensidad del dolor fueron mejores en el brazo de abiraterona (10.3 *vs.* 5.6 meses y 7.4 *vs.* 4.7 meses, respectivamente). Existió un incremento significativo en el tiempo a la aparición de algún

evento óseo (se definió como la presencia de alguna fractura patológica, síndrome de compresión medular o necesidad de radioterapia paliativa o cirugía). Se concluye en los análisis posteriores que en cuanto a paliación del dolor, el AA más prednisona ofrece beneficios clínicos significativos, incluyendo alivio del dolor y retardo en la recurrencia del dolor, previniendo también la aparición de nuevos eventos óseos relacionados<sup>31</sup> (**Tabla 2**).

## ▷ TOLERABILIDAD

El perfil de toxicidad de abiraterona es dependiente de su mecanismo de acción, la inhibición selectiva de la enzima CYP17 regula la conversión de pregnenolona y esteroides relacionados en andrógenos.<sup>20</sup>

Los datos clínicos obtenidos hasta el momento han demostrado que la inhibición continua de la enzima CYP17 resulta en un incremento de la enzima liberadora de corticotropina, resultando a su vez en un aumento de hormonas esteroideas, incluyendo corticosterona y deoxicorticosterona; el incremento de la ACTH puede causar a su vez, producción adrenal de mineralocorticoides que conducen a hipertensión e hipocalcemia.<sup>33</sup> Cuando el AA se administra sin glucocorticoides concomitantes, los pacientes no desarrollan insuficiencia adrenal, ya que la producción de cortisol se encuentra preservada. Los efectos producidos por el exceso de mineralocorticoides pueden ser atenuados mediante la coadministración de prednisona, la cual reduce la estimulación mediada por ACTH.<sup>34</sup> En el estudio fase 3,<sup>31</sup> la incidencia de eventos adversos graves (tres o cuatro) que llevó a la interrupción del tratamiento fue similar en el grupo de abiraterona y placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo de abiraterona fueron retención hídrica (31% *vs.* 22%) e hipocalcemia (17% *vs.* 8%), hipertensión (9.7 *vs.* 7.9%), se observaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (10.4 *vs.* 8.1%) y alteraciones cardíacas (13.3 *vs.* 10.4%), siendo más frecuentes la taquicardia y la fibrilación auricular, la tasa de eventos cardíacos grado

**Tabla 3.**

Estudio fase 2, abiraterona vs. placebo.

|                                | AA prednisona | Placebo-Prednisona |
|--------------------------------|---------------|--------------------|
| Media de SG (meses)            | 14.8          | 10.9               |
| Tiempo a la progresión (meses) | 10.2          | 6.6                |
| Tasa de respuesta del APE (%)  | 29.1          | 5.5                |
| SLP radiográfica meses         | 5.6           | 3.6                |

AA: acetato de abiraterona; SG: supervivencia global; APE: antígeno prostático específico; SLP: supervivencia libre de progresión.

5 fue idéntica en los brazos del estudio: 1.3% (n=5) en el brazo de AA y 1.3 % (n=5) en el brazo placebo (**Tabla 3**).

### ▷ ACETATO DE ABIRATERONA EN PACIENTES CON CPRC METASTÁSICO VÍRGENES A QUIMIOTERAPIA

En un estudio fase 1/2 que incluyó 54 hombres con CPRC vírgenes a tratamiento (dos con tratamiento previo con ketoconazol), 42 de los 54 hombres en la fase extendida recibieron 1 000 mg de AA al día.<sup>33</sup> Las disminuciones del APE  $\geq 50\%$  y del 90% fueron observadas en 28 (67%) y ocho (19%) de los 42 pacientes, respectivamente. Además, nueve (37.5%) de los 24 pacientes con enfermedad medible tuvieron una respuesta parcial (RP) de acuerdo a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). De los 17 pacientes con enfermedad medible por tomografía, 10 pacientes (59%) tuvieron disminución de  $\geq 5$ -7.5 mL a  $< 5$ -7.5 mL y 12 pacientes (70%) tuvieron disminución  $\leq 30\%$ . La mediana de progresión del APE (TTP) fue de 225 días. La administración de dexametasona en dosis

de 0.5 mg a día, al momento de la progresión disminuyó la resistencia en 33% de 39 pacientes.<sup>19,33</sup> El AA demostró excelente tolerabilidad como monoterapia, aunque los síntomas de exceso de mineralocorticoides fueron evidentes, hipocalcemia (88%), hipertensión (40%) y retención hídrica ocurrieron de manera frecuente, sin embargo, fueron manejados de manera exitosa con 50-200 mg de eplerrenona al día. Los bochornos se presentaron en cuatro de 42 pacientes y dos pacientes (5%) desarrollaron transaminasemia asintomática grado 3, la cual se resolvió con la suspensión del tratamiento.

Ryan y colaboradores publicaron un estudio fase 3, en el que se aleatorizaron 1 088 pacientes con CPRC, para recibir 1 000 mg de abiraterona más prednisona 5 mg al día contra placebo más prednisona, se demostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión radiográfica de 16.5 contra 8.3 meses. Aunque a los 22 meses de seguimiento se encontró un beneficio en supervivencia global a favor de grupo control, no se alcanzó la significancia estadística. La administración de abiraterona y prednisona demostró superioridad en el tiempo de inicio de quimioterapia, uso de opioides para tratamiento del dolor asociado a cáncer, y progresión del APE comparado contra placebo.<sup>35</sup>

### ▷ PERSPECTIVAS FUTURAS

En la **Tabla 4** se enumeran los estudios clínicos en desarrollo para AA. Un segundo estudio fase 3 internacional en pacientes con CPRC metastásico compara el AA (1 000 mg/día) más prednisona (5 mg dos veces al día) vs. placebo más prednisona, en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos vírgenes a tratamiento con quimioterapia y ketoconazol, únicamente con metástasis a ganglios linfáticos (NTC00887198) (**Tabla 4**). Los pacientes se aleatorizaron en un ratio 1:1, con

**Tabla 4.**

Estudios clínicos en desarrollo para acetato de abiraterona.

| Fase                | Elegibilidad                                                                                              | Diseño del estudio                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 3                   | CPRC progresivo o metastásico con una o 2 líneas de quimioterapia previa, una de las cuales sea docetaxel | AA + PDN vs. placebo + PDN                 |
| 3                   | Pacientes con CPRC asintomáticos o mínimamente sintomáticos, vírgenes a quimioterapia                     | AA + PDN vs. placebo + PDN                 |
| Aleatorizado fase 2 | Cáncer de próstata localmente avanzado                                                                    | LHRH neoadyuvante vs. LHRH + AA + PDN à RP |
| Aleatorizado fase 2 | Cáncer de próstata localizado de alto riesgo                                                              | RT + LHRH + AA + PDN                       |

Adaptado de Sonpavde G, et al.<sup>45</sup>

CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración; AA: acetato de abiraterona; PDN: prednisona; LHRH: agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia.

1 000 pacientes planeados para participar en el estudio, con un poder estadístico para detectar el 20% de mejoría en la supervivencia de 22 a 27.5 meses. El reclutamiento fue terminado en el 2009. El objetivo primario es la SG. Estudios del AA combinado con terapia de deprivación androgénica (TDA) convencional y radioterapia en enfermedad localmente avanzada se están llevando a cabo (**Tabla 4**). Debido a la excelente tolerancia se esperan estudios en combinación con agentes biológicos, quimioterapia y otros agentes de inhibición de la vía androgénica como la molécula MV3100. De manera notable, la combinación de docetaxel con ketoconazol cada tres semanas ha sido factible, sin embargo se requiere una disminución considerable de la dosis.<sup>36</sup> A diferencia de ketoconazol, el AA no modula de manera significativa la enzima CYP3A4, permitiendo su combinación en dosis completas.<sup>36</sup>

## ► CONCLUSIONES

El CPRC es una enfermedad altamente letal, la cual depende en gran medida de la producción de andrógenos y las vías de señalización que determinan el crecimiento tumoral. Siendo una enfermedad heterogénea, se requieren tratamientos individualizados basados en un mejor entendimiento de la biología tumoral. El AA es un inhibidor selectivo de la biosíntesis de la enzima CYP17, el cual ha demostrado inhibir la síntesis androgénica de manera persistente tanto adrenal como intratumoral, suprimiendo el crecimiento tumoral en el CPRC, lo que constituye el primer agente terapéutico de administración oral aprobado por la FDA, que ha demostrado incrementar la SG y mejorar la calidad de vida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico previamente tratados con quimioterapia basada en taxanos.

## CONFLICTO DE INTERESES

La Dra. Lucía Martínez Hernández, es médico internista certificado por el Consejo de Medicina Interna. Al momento de redactar el documento, se desempeñaba como Enlace Médico Científico para Janssen México en el área de oncología.

La Dra. Marcela Martínez Prieto es médico internista y oncóloga certificada por el consejo de ambas especialidades. Desde hace 4 años es gerente para el área de oncología en Janssen México.

En la preparación y redacción de este manuscrito no existió ningún tipo de apoyo financiero, ni en material de investigación, por parte de Janssen México. No existe por parte de los autores ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

## REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2008;46(4):765-781.
3. Etzioni R, Berry KM, Legler JM, et al. Prostate-specific antigen testing in black and white men: an analysis of medicare claims from 1991-1998. *Urology* 2002;59(2):251-255.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-249.
5. Rizo. Registro Hospitalario de Cáncer. Compendio de Cáncer 2007;2:203-287.
6. Mohar A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, et al. Descriptive epidemiology cancer in the National Cancer Institute of Mexico. *Salud Publica Mex* 1997;39(4):253-258.
7. Salud D.G.d.E.S.d. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. 2005.
8. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-245.
9. Bosetti C, Rodriguez T, Chatenoud L, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1981-2007. *Eur J Cancer Prev* 2011;20(5):355-363.
10. Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1649-1657.
11. Feltquate D, Nordquist L, Eicher C, et al. Rapid androgen cycling as treatment for patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7414-7421.
12. Loneragan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog* 2011;10:20.
13. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(3):154-179.
14. Stigliano A, Gandini O, Cerquetti L, et al. Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer. *J Endocrinol* 2007;194(1):55-61.
15. Shiota M, Yokomizo A, Naito S. Increased androgen receptor transcription: a cause of castration-resistant prostate cancer and a possible therapeutic target. *J Mol Endocrinol* 2011;47(1):R25-41.
16. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-4454.
17. Cai C, Chen S, Ng P, et al. Intratumoral De Novo Steroid Synthesis Activates Androgen Receptor in Castration Resistant Prostate Cancer and is Upregulated by Treatment with CYP17A1 Inhibitors. *Cancer Res* Epub 2011/08/27.
18. Yap TA, Carden CP, Attard G, et al. Targeting CYP17: established and novel approaches in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8(4):449-57.
19. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-4571.
20. Logothetis CJ, Efstathiou E, Manuguid F, et al. Abiraterone acetate. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(8):573-574.
21. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-1033.
22. Nakabayashi M, Oh WK, Jacobus S, et al. Activity of ketoconazole after taxane-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2009;105(10):1392-1396.
23. Antonarakis ES. Abiraterone acetate for prostate cancer: a new era of hormonal therapies. *Asian J Androl* 2011;13(5):663-664.
24. Gomella LG, Gelpi F, Kelly WK. New treatment options for castrate-resistant prostate cancer: a urology perspective. *Can J Urol* 2011;18(4):5767-5777.
25. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50(5-6):267-273.
26. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, et al. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995;38(13):2463-2471.

27. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317-2325.
28. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1481-1488.
29. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1489-1495.
30. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;28(9):1496-1501.
31. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
32. Logothetis C. Effect of abiraterone acetate on pain control and skeletal related events in patients with metastatic castration resistant prostate cancer post docetaxel: Results from de COU-AA-301 phase III study (abstract No.4520). *J Clin Oncol* 2011;29:293.
33. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3742-3748.
34. Mohler JL, Pantuck AJ. Use of abiraterone for prostate cancer. *J Urol* 2011;185(3):783-786.
35. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
36. Van Veldhuizen PJ, Reed G, Aggarwal A, et al. Docetaxel and ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate carcinoma: a phase I and pharmacokinetic study. *Cancer* 2003;98(9):1855-1862.

# La relación médico-paciente-familia en Oncología

## *The doctor-patient-family relationship in Oncology*

Cinthy Elizabeth Arzate-Mireles,<sup>1</sup> Francisco Javier Ochoa-Carrillo,<sup>2</sup> Salvador Alvarado-Aguilar.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

Se llevó a cabo una revisión de la literatura al respecto de la definición, modelos e importancia de la relación médico-paciente-familia en padecimientos oncológicos. La relación médico-paciente-familia juega un papel muy importante en la facilitación u obstaculización de la adaptación a la enfermedad. Existen cuatro modelos principales de relación médico-paciente. Así como, algunos elementos básicos en la comunicación que determinan el tipo de relación que se establezca entre el profesional de la salud, el paciente y la familia. Asimismo, se presenta un modelo de relación triangular, en la que también participa la familia.

**Palabras clave:** Cáncer, relación médico-paciente-familia, México.

### ▷ ABSTRACT

*A revision of the literature of the definition, models and importance of the relation was carried out on the matter doctor-patient-family in oncology sufferings. The doctor-patient-family relation plays a very important role in the facilitation or blocking of the adaptation the disease. Four main models of relation exist doctor-patient. As well as, some basic elements in the communication that determines the type of relation that settles down between the professional of the health, the patient and the family. Also, a model of triangular relation appears, in which also the family participates.*

**Keywords:** Cancer, doctor-patient-family relationship, Mexico.

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

2 Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología. México D.F., México.

*Correspondencia:* Cinthya Elizabeth Arzate Mireles. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080. México D.F., México. Teléfono: 5628 0400, ext. 251. Correo electrónico: cinthya.am@hotmail.com

*“El tratamiento de una enfermedad debe ser totalmente impersonal, y el cuidado del paciente totalmente personal” (Sánchez, 2002)<sup>1</sup>*

## ▷ INTRODUCCIÓN

Actualmente, uno de los problemas más graves de los países en desarrollo es el incremento de las enfermedades crónico-degenerativas, tales como el SIDA, la diabetes, la hipertensión, el cáncer, etc. Ésta última, considerada desde hace décadas, como un problema de salud a nivel mundial;<sup>2</sup> además de ser un padecimiento para el cual las medidas de prevención y procesos de tratamiento, no han resultado lo satisfactorio que sería deseable. De ahí la importancia de centrar nuestra atención en una enfermedad como el cáncer. Así como, desarrollar métodos que incrementen la prevención de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos ya existentes. Mismos que permitan una mejor vigilancia y, en su caso, cuidado del padecimiento; con el propósito de mejorar la calidad de vida y/o aumentar los índices de sobrevivencia.

## ▷ DESARROLLO

El término “cáncer” proviene de *carcinos*, que significa cangrejo, el cual Hipócrates utilizó para designar los procesos neoplásicos que, a simple vista, se presentan como formaciones dotadas de prolongaciones o patas, que al igual que un cangrejo, hacen presa de los tejidos que invaden. El cáncer es la proliferación anormal de células, en la cual el sistema de división celular se altera y se desencadena una división incontrolada, que da lugar al crecimiento de una masa o neoplasia llamada “tumor”.<sup>3</sup>

Al revisar las estadísticas, las cifras resultan alarmantes, puesto que en 2002 se diagnosticaron 10 864 499 casos de cáncer a nivel mundial; siendo el cáncer de pulmón el más frecuente con 1 352 321 casos. Las muertes reportadas fueron 1 179 074 casos. Por otro lado, el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres a nivel mundial con 1 152 161 casos; reportando 411 093 muertes.<sup>4</sup>

De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en México durante el 2003, se presentaron 110 094 casos totales de cáncer. Para los hombres 38 193 casos (35%) y para las mujeres 71 091 casos (65%).<sup>5</sup>

En México, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud, reporta al cáncer cervicouterino, mama, pulmón y estómago, como los cánceres que generan mayor mortalidad en el país. La información disponible señala un incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer en la población

mexicana, afectando cada vez a mayor número de jóvenes. Entre 1922 y 2001, la proporción de muertes por cáncer en México pasó de 0.6% a 13.1% de las defunciones totales, ocurridas por todas las causas y en toda la población.<sup>6</sup> Desde 1990 el cáncer ya ocupaba el segundo lugar como causa de muerte en el país, provocando 55 731 defunciones, 52% y 48% para mujeres y hombres, respectivamente.<sup>7</sup>

Con base en la información anterior, es posible observar que el cáncer desde hace mucho tiempo ha causado un gran impacto en la salud de la población mundial. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que la OMS define la salud como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad”.<sup>2</sup> Así, el cáncer no sólo afecta la salud física, sino también la salud mental y social de la persona.

Al respecto de la salud mental, ante el diagnóstico de cáncer suele generarse una reacción de shock, incredulidad y ansiedad muy intensa en la que se involucran una serie de respuestas emocionales como sentimientos de profunda tristeza, una expectativa de vida con dolor, disforia, anhedonia, trastornos del sueño, cambios en el apetito, fatiga, lentitud y/o agitación psicomotora, baja autoestima, sensación de culpa, dificultad para concentrarse, dificultad para tomar decisiones y pensamientos e ideación suicida.<sup>8</sup>

La experiencia clínica nos muestra que el diagnóstico de cáncer, tratamiento y controles posteriores, suelen afectar en distinto grado la calidad de vida y el bienestar psicológico del paciente y su familia (tanto física como emocional y socialmente). El diagnóstico de cáncer es descrito por los pacientes, como un proceso largo, doloroso y muy difícil de vivir.

Pese a que actualmente las enfermedades crónico-degenerativas, como lo es el cáncer, ocupan los primeros lugares en las estadísticas de morbilidad en México y el mundo; existe un trabajo multi, inter y transdisciplinario en el ámbito hospitalario. El cual permite decir, que en muchos de los casos el diagnóstico de cáncer no es una sentencia de muerte.

Dicho trabajo consiste en la labor de distintos especialistas como lo son médicos oncólogos, cirujanos oncólogos, patólogos, enfermeras, radiooncólogos, psicooncólogos, psiquiatras, nutriólogos, trabajadoras sociales, voluntariado, etc. Todos y cada uno de ellos realizando las tareas que competen a su área de formación, siempre dirigidas a lograr el bienestar físico, emocional y social del paciente con cáncer. Es decir, cada uno de ellos, tiene como objetivo principal el de contribuir con el éxito del tratamiento, ya sea de curación o paliación. De esta manera, el quehacer de cada uno es calificado como de

enorme valor en el trabajo en equipo. Sin embargo, en esta ocasión consideramos una tarea relevante, revisar la importancia de la relación médico-paciente-familia en padecimientos oncológicos.

Cuando un enfermo llega a un centro oncológico, se ponen en juego una gran cantidad de variables, desde proporcionar o no el servicio al paciente que lo solicita, asignar un nivel adecuado para el cobro de los servicios prestados, dar un diagnóstico certero o corroborar el ya existente, determinar el tratamiento ideal, apoyarlo en la adquisición de los medicamentos para la aplicación del tratamiento, hasta ayudarlo a encontrar un lugar para que pase la noche o algo que pueda comer, etc. En cada una de estas tareas cada miembro del equipo de salud, participa de modo activo con el fin de proporcionar al paciente una atención integral para su curación o paliación, según sea el caso, siempre procurando la calidad de vida. Sin embargo, un factor clave pero descuidado es el vínculo que se establece con el paciente y la familia a lo largo del proceso salud-enfermedad, refiriéndonos a la interacción entre el médico, el paciente y la familia.

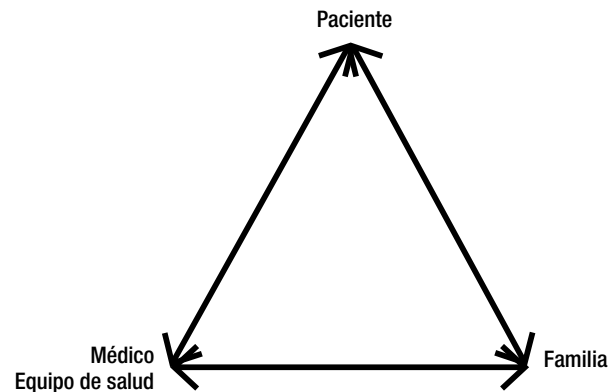
El tipo de relación que se establece entre ellos, influye de manera importante en cada uno. Respecto al médico, se verá reflejado en la satisfacción que éste pueda tener tanto profesional como personalmente. Respecto del paciente y la familia, el estado emocional y forma en que enfrenten la enfermedad, se determinará en gran medida con base en la forma de interacción con el médico. Pues este último, brinda una guía al enfermo y su familia sobre la evolución física respecto de la enfermedad.

La relación médico-paciente-familia es una avenida tridireccional basada en la ética y la confianza, cuyo objetivo principal es concentrarse en el paciente, de ahí que este ocupa la punta superior de la triada (**Figura 1**), apoyándose en el equipo de salud y la familia. Hoy en día, se considera que la mejor relación médico-paciente-familia es aquella enfocada en el enfermo. La atención centrada en el paciente debe ser congruente con y sensible a las necesidades y preferencias del paciente. De esta manera, se reconoce al paciente como una persona autónoma, capaz de decidir cómo quiere vivir el proceso de enfermedad y en su caso, el de morir.

Es importante fomentar una relación médico-paciente-familia en la cual exista la confidencialidad, entendimiento, comprensión del otro y coparticipación emocional, que sólo termina cuando el paciente se alivia o muere, reconociendo la dignidad del enfermo, tratándolo en su totalidad, respetando su libertad de elección y fomentando su participación, lo cual permitirá una mejor identificación del problema; por lo tanto, el tratamiento tendrá mejores resultados. Puesto que sólo cuando el

**Figura 1.**

Modelo relación médico-paciente-familia.



paciente y la familia estén convencidos de que el médico los ha escuchado y comprendido, creerán en él.

De acuerdo con la experiencia clínica, el paciente con cáncer considera la relación con el médico como un factor muy importante en la facilitación u obstaculización de la adaptación a la enfermedad. Sin embargo, a pesar del valor de la relación no sólo para el paciente sino también para la familia, lamentablemente día a día es posible observar distintas dificultades entre el médico y el paciente y/o la familia, lo cual entorpece la comunicación entre ellos.

Por ejemplo, es común observar que el paciente y/o la familia no entiende o no recuerda la información que el médico le proporciona durante la consulta. Esto puede deberse a distintas razones, que a continuación se enumeran: 1) el médico continúa empleando términos técnicos en sus explicaciones, lo cual dificulta la comprensión de la información, 2) el enfermo de cáncer, en general, y mayormente al principio del proceso de enfermedad, se encuentra bajo una situación de crisis en la cual humanamente, no es posible asimilar fácilmente la información y en muchas ocasiones esto no es tomado en cuenta y, 3) existe una carencia de componentes básicos de la comunicación como lo son: contacto visual, tono de voz adecuado, un saludo, guardar silencio, respeto y honestidad, escucha activa, establecimiento de una atmósfera de confianza y seguridad, etc. Y si a esto, agregamos el tiempo tan limitado para la atención de cada paciente, la relación médico-paciente-familia puede verse seriamente afectada. Consecuencias como sensación de abandono y desamparo, pueden ser experimentadas por el paciente y la familia, quienes de principio creen se ha dictado una sentencia de muerte.

Ante esta dificultad, se corre el riesgo de no establecer un vínculo sólido de forma significativa, lo que a su vez ocasiona que se mantengan creencias disfuncionales en torno al cáncer y su tratamiento. Mismas que entorpecerán el trabajo del médico y del equipo de salud en general, pues dichas creencias erróneas provocarán dolor y sufrimiento innecesario en el enfermo, incluyendo a la familia.

Así pues, consideramos oportuno hacer referencia a lo que distintos autores plantean sobre la relación médico-paciente-familia.

García (1999), refiere que la relación médico-paciente es la punta de entrada para la realización de la historia clínica, y la oportunidad más importante que tiene el médico para conocer el padecimiento de su paciente. Conviene que en esta interacción exista una conexión real entre médico y paciente, de tal forma que puedan comunicarse sentimientos y pensamientos, no sólo derivados de la afección orgánica sino también del malestar o indisposición por conflictos emocionales, laborales y socioculturales.<sup>9</sup>

Lifschitz (2000), menciona que la relación médico-paciente es el evento crítico de la medicina clínica, del que depende el resto del acto médico.<sup>10</sup>

Por su lado Sánchez y colaboradores (2002), la consideran como una de las relaciones humanas más complejas e intensas, ya que tanto paciente como médico dependen mutuamente del saber del otro, de su deseo de sanar y de su compromiso en el proceso terapéutico. Es una interacción entre personas, que tiene su origen en el quehacer clínico y constituye el núcleo fundamental de la medicina. Desde el punto de vista legal, es un contrato generalmente no escrito sustentado entre personas autónomas, que son libres de iniciar o romper esta relación en la medida en que el paciente no sea abandonado.<sup>1</sup>

Girón y colaboradores (2002), plantean que la relación médico-paciente es un elemento fundamental en la práctica médica, porque gran parte del diagnóstico está basado en la anamnesis y depende de lo que informen al médico. Si el paciente no ve un médico receptivo, que le escucha, que le atiende, le contará menos, con lo cual el médico correrá el riesgo de enterarse menos todavía.<sup>11</sup>

Almanza (2003), refiere que la relación médico-paciente es un vínculo basado en una atmósfera de respeto mutuo y confianza. Se espera que el médico sea capaz de comprender la dimensión humana del enfermo y sus circunstancias.<sup>12</sup>

Por otra parte, Fernández del Castillo (2004) comenta que el médico tiene que ser verdadero amigo de sus pacientes y entre amigos que se estiman, se platica la verdad sin hacer daño, entre amigos las malas noticias se

dan con respeto y amor. El médico amigo brinda la seguridad de que no abandonará al enfermo, sin importar su evolución.<sup>13</sup>

Méndez (2004) señala que la relación médico-paciente es la interacción que se establece con empatía y comunicación, en la cual es recomendable verbalizar los miedos e ideas sobre la enfermedad y tratamiento; así como comprender la información para que la propuesta de tratamiento tenga un buen inicio, y disminuya la posibilidad de abandonarlo. Se ha demostrado que contar con información es una de las mejores formas para disminuir la ansiedad, que provoca un diagnóstico de cáncer.<sup>14</sup>

Santoyo (2006), la refiere como la piedra angular de la práctica médica junto con la exploración física de un paciente. Es la capacidad del paciente y la familia de exponer detalladamente la causa que motivó la consulta y, por otra parte, el arte del médico para obtener la información necesaria y llegar junto con la exploración física a un diagnóstico certero, para posteriormente iniciar un tratamiento adecuado.<sup>15</sup>

Sánchez (2007), la menciona como la interacción que se establece entre el médico y el paciente con el fin de devolverle a éste la salud, aliviar su padecimiento y prevenir la enfermedad.<sup>16</sup>

Lamentablemente, en la mayoría de los casos actualmente la relación médico-paciente-familia se vive como una relación de dominio, en la cual hay despersonalización, falta de comunicación, manipulación y trato deshumanizado, a lo que se une la burocratización y tecnificación de la medicina.

Se ha perdido de vista el antiguo pilar del comportamiento profesional médico, derivado de la ética Hipocrática, “curar a veces, mejorar frecuentemente, pero consolar siempre”.<sup>1</sup>

Sin embargo, por otro lado la actual revolución de información nos ha llevado de un modelo en el que la relación era dominada por el médico, con el enfermo en una actitud pasiva hasta un modelo de relación más activo, de participación conjunta. Ahora, también es el paciente quien decide después de que el médico le ha explicado las distintas opciones.

El poeta y escritor Álvaro Mutis, refiere “mientras que el médico no sea mi amigo, y no esté a mi lado, y no juegue conmigo el arduo y bastante dudoso juego de la vida, no hay relación posible, y estoy casi seguro de que no me podrá curar. En cambio, si se crea esa complicidad, yo comienzo a curarme, y creo que todos lo pacientes comenzamos a curarnos”.<sup>1</sup>

Al revisar la literatura, se plantean los siguientes modelos de relación médico-paciente. Sánchez (2002)<sup>1</sup> y Ordóñez y Lacasta (2005),<sup>17</sup> refieren cuatro modelos

principales de relación médico-paciente, como los aceptados en la actualidad:

1. **Modelo Paternalista o Instrumental.** Es el clásico modelo de relación, en el cual se considera al enfermo como un ser frágil e inmaduro al que se debe guiar. El médico activamente selecciona la intervención que le permita cumplir con su objetivo, sin considerar en lo absoluto las preferencias del paciente, el médico toma la decisión terapéutica al objetivar los valores y decidir por el enfermo. El paciente no interviene.
2. **Modelo Informativo.** También llamado método científico, técnico o del “consumidor-usuario”. El experto (médico) informa sobre diversas técnicas diagnósticas y terapéuticas, observa regularmente los valores del paciente pero no decide por él.
3. **Modelo Interpretativo.** Se proporciona información, opciones y consecuencias. Se ayuda al paciente a aclarar y articular sus valores, se recomienda el tratamiento en relación con éstos. Su papel es meramente consultivo. El paciente decide en función de los valores interpretados.
4. **Modelo Deliberativo, Participativo o Colaborativo.** Se discuten y desarrollan valores con el paciente, se le ayuda a elegir entre determinados valores relacionados con la salud. Se emplea la persuasión moral pero no la manipulación. Se recomiendan tratamientos respetando los valores, y se coadyuva al paciente en la selección adecuada del plan médico a seguir. La decisión la toma el paciente, con base en la información recibida. El médico y el enfermo dilucidan, pero el paciente decide, desarrolla e identifica a través de una discusión en colaboración con su médico, las mejores alternativas para él.

La relación con el paciente debe basarse en la confianza, respeto, conocimiento mutuo y reconocimiento de las ventajas, que para ambos supone trabajar de forma colaborativa, pues esto permitirá dar un diagnóstico y tratamiento precisos. El médico aporta sus conocimientos técnicos y el paciente su propia experiencia. De acuerdo con Louro (2000), el paciente considera el trato recibido por el médico como lo que más le importa, éste se relaciona con el tiempo disponible y con las habilidades de comunicación que tenga el médico.

Para Pérez Tamayo (1997), la profilaxis, la terapéutica y la lucha contra las muertes evitables o prematuras, no agotan todo lo que la medicina es; falta la manera o estilo como los médicos realizan tales acciones.<sup>19</sup>

Girón y colaboradores (2002), refieren que los pacientes valoran de forma positiva en la relación con el

médico, que este muestre motivación, interés por él, calidad humana, trabajo en equipo, que conozca y tome en cuenta el contexto personal y familiar, que realice un seguimiento del tratamiento, que sea empático, inspire confianza, establezca una relación y un trato personal, que pida la opinión, que mire, que escuche, que sea eficiente sobre los problemas de salud, que no retenga en exceso antes de derivar al especialista, que explore, que informe, que mantenga una continuidad en el seguimiento de los problemas, que sea accesible, que tenga conocimientos, que no utilice a los médicos residentes o a los sustitutos. Valoran de forma negativa que no mire, que ante un problema informe poco y derive al especialista, que muestre prisa o recete con rapidez.<sup>11</sup>

Sánchez (2007), refiere que los elementos que facilitan al médico una buena relación médico-paciente son: conocimientos médicos sólidos, autoconfianza fundada en la competencia, control emocional, cordialidad, empatía y flexibilidad, lo que actualmente se ha descrito como “Medicina Asertiva”.<sup>16</sup>

Ordoñez y Lacasta (2005), sugieren el modelo deliberativo (participativo o colaborativo) como el más adecuado. El tipo de relación que se establezca es un proceso que determinan el médico, el paciente y la familia. No todos los pacientes optan por el mismo modelo, o en algún momento pueden desear un cambio según las circunstancias en la evolución de la enfermedad. En esos casos, el profesional de la salud tiene que adaptarse a los requerimientos del paciente.<sup>17</sup> El médico debe tener la capacidad y responsabilidad de adoptar un estilo para cada tipo de paciente en particular. Pues ocurren factores psicológicos, familiares, sociales y ambientales diferentes, que requieren de una relación médico-paciente-familia individualizada.<sup>20</sup>

A pesar de la creciente sofisticación del proceso diagnóstico y terapéutico, la comunicación continúa siendo la herramienta primaria e indispensable, con la cual médicos y enfermos intercambian información (entrevista médica) y toman decisiones médicas, para lo cual es preciso crear una adecuada relación médico-paciente-familia.

El intercambio de información y la toma de decisiones médicas son los principales propósitos de la relación médico-paciente. Lo cual es favorecido si existen elementos como: empatía, comprensión, interés genuino, deseo de ayuda, actitudes libres de prejuicio, orientación social y buen humor; para conseguir un ambiente de comodidad y confort emocional, en el cual el paciente y la familia aportarán el conocimiento de la enfermedad en términos de síntomas, preocupaciones y preferencias, y el médico actuará según su conocimiento formal,

experiencia clínica y capacidades humanas. En este sentido, el intercambio exitoso de información estriba no sólo en identificar aquello que el paciente necesita o debe saber, informarlo apropiadamente y reasegurarse de que haya sido comprendido, sino confirmar que la persona a su vez “se haya sentido” comprendida, lo cual, de acuerdo con Almanza y colaboradores (1999) exige trabajar en dos polos:

1. El de la curación o instrumental, centrado en la tarea y,
2. El del cuidado o afectivo, centrado en la dimensión socio-emocional. Pues el enfermo no sólo espera ser curado, sino también ser comprendido.

Es importante tener en cuenta, que en la relación médico-paciente, puede haber sentimientos tanto de confianza, frustración, respeto, temor, preocupación, inquietud, fatiga, etc., tanto del médico como del paciente. Por ello, es fundamental adoptar una actitud objetiva frente a dichos fenómenos, la cual se logrará en la medida en que se reconozcan apropiadamente.<sup>21</sup> Muchas veces es de gran utilidad acudir con especialistas que nos ayuden a conectarnos con esas emociones y sentimientos, pero sobretodo saber qué hacer con ello.

El papel del médico suele confundirse con llevar a cabo un interrogatorio impersonal y frío, donde el médico sólo obtiene respuesta a sus preguntas. La buena clínica exige el conocimiento de la enfermedad y del padecer, es decir, a la persona enferma, considerada como entidad biopsicosocial. En otras palabras, es fundamental conocer al ser humano que se encuentra detrás de los síntomas y signos.<sup>16</sup> Pire y colaboradores (2001) puntualizan que en todo momento, el profesional deberá lograr que el paciente se sienta alentado a tener esperanzas, acompañado y protegido.<sup>22</sup>

De esta manera, el rol del médico determinado por Sánchez (2002),<sup>1</sup> Louro (2000)<sup>18</sup> y Donovan (2000),<sup>23</sup> es el de ser y estar disponible y preparado (en la curación o paliación y cuidado afectivo) como:

- Persona preparada en su campo de acción, que conozca los síntomas físicos, costumbres y perspectivas acerca de la salud.
- Persona con sentido común basado en la evidencia científica y experiencia clínica.
- Persona preparada para dar información al paciente a cualquier grado en que él desee ser informado (diagnóstico, pasos a seguir, tratamiento, pronóstico, riesgos, alternativas terapéuticas y precauciones).
- Fuente de información honesta, útil, clara, sencilla, actualizada y comprensible.

- Apoyo para evaluar la calidad de la información, para distinguir entre información correcta e incorrecta.
- Persona accesible, ya sea telefónicamente o vía *e-mail*.
- Fuente de apoyo y ánimo continuos, dejando saber que el dolor, la ira, la preocupación, el estrés y la desesperación son normales, y pueden expresarse con confianza en su presencia.
- Persona que escuchará, comprenderá lo que están tratando de explicarle, estimulará preguntas y alentará una esperanza genuina de que aún se puede tener una vida plena y valiosa.
- Persona capaz de explorar alternativas con el paciente en una atmósfera de seguridad y confianza mutua.
- Persona comprometida para tratar al paciente desde el principio hasta el fin, aún cuando la cura no sea probable.
- Persona comprometida e interesada en conocer el problema del paciente, el significado que da a la enfermedad, lo que el paciente sabe, averiguar si el paciente o la familia tienen conceptos erróneos acerca de la enfermedad o situación.
- Persona a quien su competencia profesional puede ser desafiada.
- Persona que no tiene todas las respuestas.
- Persona sensible a las necesidades particulares de cada paciente o situación.

Donovan (2000)<sup>23</sup> y CONAMED (2007),<sup>24</sup> plantean que el rol del paciente es:

- Conocer su propia historia médica incluyendo medicamentos tomados.
- Responder con sinceridad las preguntas del médico.
- Comunicar al médico todas las molestias e información personal, que se relacione con el malestar.
- Asistir a todas sus citas o avisar a aquellos involucrados si no puede hacerlo.
- Acatar el tratamiento indicado por el médico. Llevar a cabo las recomendaciones, lo más cercanamente posible a las instrucciones.
- Informar al médico si está recibiendo otro tipo de tratamiento. Así como, cualquier tipo de medicamento o remedio para cuidar su salud.
- Conducirse de manera que no interfiera con el bienestar o los derechos de otros pacientes o personal del hospital.
- Conducirse hacia el equipo de salud con respeto, honestidad y confianza.
- Mantener una comunicación constante con el médico tratante y equipo de salud en general; plantear dudas e inquietudes. Uno de los fundamentos de una relación médico-paciente efectiva es la comunicación.

- Tomar un papel activo en la toma de decisiones y tratamiento.
- Comunicar y buscar apoyo en la familia.
- Tener claridad respecto a lo que tendrá que hacer para cuidar su salud.
- Leer con cuidado las recetas que el médico le expida.
- Contar con información acerca de la enfermedad, tratamiento, pronóstico, síntomas secundarios, precauciones, etc. En la medida en que lo considere necesario.
- Otorgar por escrito su consentimiento o negativa para que le realicen cualquier procedimiento quirúrgico, ingreso hospitalario, procedimientos de cirugía mayor, procedimientos que requieren anestesia general, participar en una investigación clínica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, que el médico considere de alto riesgo, etc.
- Cumplir los acuerdos a los que llegó con el médico.
- Confiar en el equipo de salud. La relación con su médico se debe basar en la confianza mutua.
- No modificar las indicaciones del tratamiento establecido sin consultar al médico.
- Pedir ser acompañado de un familiar, que le apoye durante el proceso.

Debido a la disponibilidad de información, a una sociedad más activa y demandante, el paciente está mejor informado y está cambiando de actitud; de la pasividad a la actividad responsable. El paciente debe participar activamente, preguntando, informándose, tomando decisiones.<sup>18</sup>

Al revisar la literatura, se presenta en su mayoría lo que respecta a la relación entre el médico y el paciente, sin embargo, creemos muy importante, tomar en cuenta a la familia, pues juega un rol clave en esta dinámica.

Santoyo (2006),<sup>15</sup> refiere el papel de la familia es de suma importancia, debido a que es la familia, quién mejor conoce al enfermo y cuenta con información muy valiosa para la mejor atención del paciente. Su rol consiste en:

- Comunicar al equipo de salud la mayor cantidad de información posible sobre su enfermo.
- Preguntar sobre la condición de su enfermo, así como realizar los trámites necesarios para la atención del paciente.
- Pedir de forma cortés la explicación de términos médicos que no entiendan, o simplemente pedir que le repitan la información que no quedó clara.
- Ser pacientes, confiar en el médico. Dar la oportunidad al médico de establecer un diagnóstico y tratamiento.

- Identificar a su médico tratante y, en la medida de lo posible pedir que sea él quién les proporcione la información.
- No buscar información de muchas fuentes, ya que puede haber contradicciones, lo que genera incertidumbre.
- Mantener una comunicación constante con el médico tratante y equipo de salud en general, por ejemplo, si existe mala evolución, no se ve mejoría del paciente, o si notan cambios importantes.
- Responsabilizarse sobre su enfermo, siempre deberá existir un familiar responsable, quién será el único encargado de otorgar y recibir información de la condición del paciente y éste a su vez informará a la familia.
- Recordar que el trabajo del médico es ayudarlo, ayudarlo beneficiará al paciente.
- Llevar a cabo lo más apegado posible, las indicaciones del médico.
- Mantener en casa los cuidados necesarios y adecuados para contribuir con el tratamiento médico y bienestar del enfermo.

## ▷ CONCLUSIONES

Es claro, que apoyarse en el médico ayudará al paciente y su familia a distinguir la información de calidad, lo cual se verá reflejado en la toma de mejores decisiones. Sin embargo, para cubrir este aspecto tan básico y objetivo central de la relación médico-paciente-familia, existen algunos aspectos importantes a considerar por el equipo de salud, que sin ellos, es muy difícil promover una comunicación efectiva, por lo tanto una relación significativa.

Es importante, tener en cuenta que es responsabilidad del equipo de salud fomentar la creación de una relación médico-paciente-familia adecuada y significativa.

Para finalizar, queremos puntualizar algunas situaciones, que creemos es importante tomar en cuenta, pues podrían afectar la interacción que establecemos con el paciente y la familia:

- Actualmente, los pacientes cuentan con otros medios de información, lo cual les permite cuestionar los conocimientos y demandar mayor calidad en el trato que reciben.
- Permanecen distintas deficiencias en el estilo de comunicación con el paciente y la familia, así como, con el médico o equipo de salud.
- La gran diversidad en idiomas, lenguas, creencias, culturas, tradiciones, etc., puede dificultar la relación, si no son manejadas adecuadamente.

- Todavía, permanecen creencias erróneas o mitos alrededor del cáncer (causas, tratamiento, pronóstico, curas milagrosas, etc.).
- El impacto emocional muy intenso, en la mayoría de los casos, en el que se ven envueltos el paciente y la familia, impide entablar en muchas ocasiones una comunicación efectiva con el equipo de salud. De ahí, la necesidad de contar con el apoyo de psicooncólogos y psiquiatras, especialistas en la regulación y tratamiento del estado emocional y mental de los pacientes y familia.
- La gran demanda y falta de recursos en la atención de la población enferma.
- El desgaste físico y emocional de los profesionales de la salud, pero sobre todo la no atención a la problemática que pueda estar presentando en ellos, tanto a nivel personal como profesional.

Asimismo, creemos es indispensable contar con un entrenamiento en habilidades de interacción y relación como parte importante de la preparación profesional, en el ámbito de la salud. Puesto que el intercambio de información y la toma de decisiones médicas son los principales propósitos de la relación médico-paciente-familia. Evans y colaboradores (1991)<sup>25</sup> encontraron que después de tomar parte en un curso de habilidades de comunicación, los estudiantes de medicina fueron más competentes para detectar y responder apropiadamente a las sugerencias verbales y no verbales de los pacientes, y fueron capaces de obtener información más relevante de sus pacientes, lo cual les permitió diagnosticar de forma más eficiente.

## REFERENCIAS

1. Sánchez GJM, Rivera CAE, Hernández GLE, et al. La Relación médico-paciente y la comunicación deben estar asociados a la Ética Médica. *Revista Calimed* 2002;8(1):21-27.
2. Consultado el 17 de enero de 2013. <http://www.who.int/>
3. Amigo VI, Fernández RC, Pérez AM. *Cáncer. Manual de Psicología de la Salud*. Madrid: Ediciones Pirámide; 1998. p. 179-195.
4. Farin K. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2137-2150.
5. Consultado el 17 de enero de 2013. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
6. Consultado el 17 de enero de 2013. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
7. Pérez TR. El cáncer en México. México: El Colegio Nacional; 2003. p. 245.
8. McDaniel J, Musselman DL, Porter MR, et al. Depression in Patients with Cancer: Diagnosis, Biology, and Treatment News and Views. *Arch Gen Psychiatry* 1995;5:89-99.
9. García VJL. Relación médico-paciente en un modelo de comunicación humana. *Rev med IMSS* 1999;37(3):213-220.
10. Lifschitz A. La práctica de la medicina clínica en la era tecnológica. México: Universidad Nacional Autónoma de México/Facultad de Medicina/IMSS; 2000. p. 105.
11. Girón M, Begoña B, Medina E, et al. Calidad de la relación médico paciente y resultados de los encuentros clínicos en atención primaria de Alicante: un estudio con grupos focales. *Rev Esp Salud Pública* 2002;76:561-575.
12. Almanza MJJ. La comunicación de las malas noticias en la práctica médica. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 2003;36(4):165-176.
13. Fernández del Castillo SC. Relación Médico-paciente con cáncer. *Revista CONAMED* 2004;9(1):8-11.
14. Méndez VJ. Psico-Oncología pediátrica: un modelo de intervención cognitivo-conductual en niños con cáncer. *Medicina Conductual en México*, Tomo I. México: Miguel Ángel Porrúa; 2004. p. 265-294.
15. Consultado el 17 de enero de 2013. <http://www.mipediatra.com/infantil/medico-paciente.htm>
16. Sánchez GJ. La Relación Médico-Paciente. Algunos factores asociados que la afectan. *Rev CONAMED* 2007;12(1):20-28.
17. Ordóñez GA, Lacasta RMA. Cómo dar malas noticias. *Diálogo terapéutico y preguntas difíciles*. Madrid: Manual SEOM de Cuidados Continuos; 2005. p. 653-662.
18. Consultado el 17 de enero de 2013. [www.fisterra.com/human/7medico/medi\\_pac.asp](http://www.fisterra.com/human/7medico/medi_pac.asp)
19. Pérez TR. De la magia primitiva a la medicina moderna. México: Fondo de Cultura Económica; 1997. p. 12.
20. Ramiro RJ. La relación médico-paciente: ¿una necesidad olvidada? *Rev Ginecol Obstet Mex* 2006;74:429-434.
21. Almanza MJJ, Holland JC. La comunicación de las malas noticias en la relación médico-paciente. III. Guía clínica práctica basada en evidencia. *Revista de Sanidad Militar* 1999;53(3):220-224.
22. Pire ST, Grau AJ, Llantá AMC. La información médica al paciente oncológico. *Revista Cubana de Oncología* 2001;17(2):105-110.
23. Donovan K, Premi JN. La comunicación de malas noticias. México: Miguel Ángel Porrúa; 2000. p. 21, 22, 28.
24. Comisión nacional de arbitraje médico. Recomendaciones generales dirigidas a los pacientes para mejorar la relación con su médico durante la consulta. *Revista Conamed* 2007;12(3):26-29.
25. Evans BJ, Standley RO, Mestrovic R, et al. Effects of communication skills training on students' diagnostic efficiency. *Medical Education* 1991;25:517-526.

# Claustrofobia en pacientes de trasplante de médula ósea

## *Claustrophobia in patients of bone marrow transplantation*

Norma Angélica González-Luis,<sup>1</sup> Ernesto Calderón-Flores,<sup>2</sup> Salvador Alvarado-Aguilar.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

La medicina ha tenido grandes avances en el trasplante de médula ósea (TMO), este tratamiento es una opción para las enfermedades hemato-oncológicas y algunos tumores sólidos. Según la literatura mundial, los pacientes hospitalizados llevados a TMO, generan niveles de ansiedad ante el aislamiento reversivo o estéril, provocando perturbaciones emocionales relacionadas con la enfermedad. Las secuelas más comunes que se perciben en los pacientes con TMO, son la depresión, la ansiedad crónica, la fobia real (gnosofobia), el temor mórbido al cáncer (cancerofobia), y (claustrofobia), refiriéndose esta última al confinamiento en un espacio pequeño, que frecuentemente complica el cuidado del paciente, ya que no toleran estar solos en un lugar desconocido.

En este artículo se ofrece un panorama general del TMO, así como los estilos de afrontamiento, los cuales favorecen el proceso de adaptación a la situación de la enfermedad y sus tratamientos a través de técnicas conductuales, que faciliten la asimilación de su situación y ayuden a tener una mejor calidad de vida, por lo que la Psicooncología ofrece instrumentos de evaluación y alternativas terapéuticas,

### ▷ ABSTRACT

Medicine has been great progress in transplantation of bone marrow (TMO), this treatment is an option for hemato-oncological diseases and some solid tumors. According to the world literature hospitalized patients taken to TMO, generate anxiety levels before the isolation reversible or sterile, causing emotional disturbances associated with the disease. The most common sequelae that are perceived in the patients with OMT, are depression, chronic anxiety, real phobia (gnosophobia), the morbid fear of cancer (cancerophobia), and (claustrophobia), the latter by confinement in a space small often complicates the care of the patient, that does not tolerate being alone in an unknown place. This article provides an overview of the TMO, as well as the styles of coping which promote the process of adapting to the situation of the disease and its treatments through behavioral techniques, to facilitate the assimilation of their situation and help to a better quality of life, which is why Psycho-oncology, offers therapeutic alternatives, and assessment tools, in order to provide patient care and correct information about the disease.

**Keywords:** Claustrophobia, bone marrow transplant, Psycho-oncology, Mexico.

1 Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Méx., México.

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

Correspondencia: Norma Angélica González Luis. Subdirección de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando N° 22, Colonia Sección XIV, C.P. 14080, México D.F., México. Correo electrónico: angel\_22\_177@hotmail.com

con el fin de proporcionar al paciente una información correcta y atención adecuada sobre la enfermedad.

**Palabras clave:** Claustrofobia, trasplante de médula ósea, Psicooncología, México.

## ► INTRODUCCIÓN

Uno de los tratamientos médicos de los que se dispone hoy en día para luchar contra las enfermedades hemato-oncológicas, así como de algunos tumores sólidos, es el “trasplante de médula ósea” (TMO). Se sabe que este procedimiento genera trastornos fóbicos por el aislamiento del enfermo, el cual puede presentar síntomas psiquiátricos reactivos como: trastornos del dormir, ansiedad, fobia depresiva o síntomas psiquiátricos secundarios a los fármacos utilizados. Una de las fobias más recurrentes en los pacientes durante este tratamiento es la claustrofobia, la cual puede presentar dificultad ante el aislamiento requerido, debido a enfermedades infecto-contagiosas o inmunosupresión.<sup>1</sup>

Tomando en cuenta que los enfermos presentan un miedo notable y persistente, excesivo y poco razonable provocado por la presencia o la anticipación de un objeto o situación específica, que se desencadena por un patrón de reacciones fisiológicas, cognitivas y motoras (DSM-IV, APA, 1994). La Psicooncología como disciplina apoya al paciente de cáncer, brindándole ante el tratamiento indicado una aceptación, ya sea psicofarmacológico, psicoterapéutico o psicoeducativo, y prepararlo para los diversos procedimientos, aclarar dudas y temores, contener el desborde emocional, acompañar el proceso de adaptación y fortalecer la relación con el equipo médico.<sup>2</sup>

## ► DESARROLLO

Las células leucémicas producen en la médula ósea, glóbulos blancos anormales, estas células reemplazan a las células sanguíneas sanas dificultando que la sangre cumpla su función, esta enfermedad puede desarrollarse rápido o lentamente. Las leucemias se clasifican en: leucemia crónica, que crecen lentamente, mientras que en la leucemia aguda, las células son muy anormales y su número aumenta rápidamente. Los adultos pueden tener cualquiera de estos tipos. Los niños con leucemia, generalmente, sufren del tipo agudo.<sup>3</sup>

Las reacciones psicológicas de cáncer están influenciadas por aspectos como: edad, creencias de los familiares con respecto a la enfermedad, cambios de conductas hacia el paciente, el apoyo de personas durante la enfermedad del cáncer, así como el tipo y gravedad de la enfermedad.<sup>4</sup> Los factores psicosociales que afectan el inicio y curso de la enfermedad son los hábitos de conducta: tabaco, alcohol, ingesta de dietas ricas en grasas y baja en fibra, sedentarismo, exposición solar, exposición a carcinógenos ocupacionales, así como la combinación de estos factores, variables que contribuyen al inicio y progresión del cáncer.<sup>5</sup>

## ► TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA COMO MODALIDAD DE TRATAMIENTO MÉDICO

Lesko LM y colaboradores señalan que el TMO ha emergido como tratamiento para la anemia severa aplásica, enfermedades por inmunodeficiencia, algunos desórdenes hematológicos congénitos como anemia de Fanconi, síndrome Wiskoh-Aldrich y accidentes por radiación. Por 10 años se ha incrementado su uso con éxito para leucemia aguda, y ahora se está usando en leucemias crónicas, linfomas, tumores sensibles a la radiación, desórdenes genéticos de la médula ósea, como talasemia y anemia de las células.<sup>6</sup>

Vidal-Benito y colaboradores refieren que el TMO es un tratamiento intensivo, programado, complejo, altamente especializado, y que se aplica en las leucemias mieloblásticas y linfoblásticas agudas, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, en los linfomas no Hodgkin y en la enfermedad de Hodgkin, tumores del sistema nervioso central en los niños y en los tumores germinales, también se utilizó en algunos tumores sólidos como cáncer de mama y ovario.<sup>2</sup>

Existen TMO, que se realizan de acuerdo a las características de los pacientes: alotrasplante de médula ósea. “Alo” significa “otro”, las células madre o médula ósea provienen del donante compatible con la del paciente.<sup>7</sup>

La técnica frecuente utilizada en TMO es la denominada trasplante autólogo de células madre (TACM), es una terapia muy dura que a menudo requiere el aislamiento para reducir la exposición a posibles infecciones, cuando el índice de leucocitos es bajo. Los trasplantes autólogos se efectúan con mayor frecuencia para tratar tipos de tumores, que no se originan en la sangre o en la médula ósea. La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en la parte interior de los huesos, éstas contienen células inmaduras llamadas “células madre”, las cuales desarrollan glóbulos rojos que transportan oxígeno al cuerpo, glóbulos blancos que combaten las infecciones y plaquetas que ayudan a la coagulación de la sangre.<sup>8</sup>

El TMO está regido por intervenciones médicas y factores biológicos que impactan en el aparato psíquico del sujeto a quien se le brinda el tratamiento, constituyendo un estrés de magnitud importante, Vidal-Benito y colaboradores mencionan las siguientes etapas:<sup>2</sup>

1. El pretrasplante: “El momento de la decisión”, y recolección de células progenitoras hematopoyéticas del receptor o donante, se informa al paciente y su familia las características del tratamiento, el propósito, los riesgos, la esterilidad secundaria y las posibles complicaciones.  
El paciente y su familia deben aclarar sus dudas con el equipo médico, incluye las valoraciones psicológicas, psiquiátricas y neurológicas, con el fin de identificar rasgos fóbicos, obsesivos, narcisistas y/o alteraciones de organicidad, y así determinar si se puede llevar a cabo el TMO. También se les comunica las características del aislamiento, que varían según la institución y la edad de los enfermos.
2. El trasplante: “La espera”, comienza con el tratamiento quimiorradioterapéutico previo a la jornada, en que las células progenitoras hematopoyéticas criopreservadas se infundirán en el paciente.  
Este día se movilizan angustias de muerte que surgen del deseo de poder realizar el trasplante, y al mismo tiempo temor a no poder tolerarlo y morir. En esta etapa los enfermos comienzan a sentir estrés del aislamiento, a pesar de estar con la enfermera, acompañante (este permanecerá en la sala de espera de la Unidad), médicos, teléfono, radio, televisión; el tener que permanecer en el cubículo impersonal de la Unidad, comienza a pesar en los pacientes y pueden aparecer síntomas psiquiátricos reactivos, trastornos del dormir, ansiedad, fobia depresiva o síntomas psiquiátricos secundarios a los fármacos utilizados. Se despliegan los estilos de afrontamiento y las capacidades individuales para resistir.

Al recibir las células madre, el paciente puede presentar complicaciones e infecciones, éstas pueden ser muy serias. Mientras el enfermo de cáncer esté en el hospital, se debe tener vigilancia minuciosa de la sangre y los signos vitales, tomar antibióticos, medicamentos antimicóticos y antivirales para prevenir o tratar la infección. La muerte puede ser causada por complicaciones del TMO, o debida a que el trasplante no funcionó para tratar la enfermedad.<sup>9</sup>

3. El alta de la Unidad de TMO: “La vuelta a casa”, cuando la médula comienza a recuperarse se inicia el retiro de medicamentos que se administraban por vía venosa, y se prepara la salida, por lo que se le brinda información al paciente y a la familia acerca de los cuidados y controles durante el primer mes. En esta etapa aparece una fuerte ambivalencia del paciente y su familia, por una parte el deseo de volver a casa y por otra, el temor a no recibir ayuda.

### ▷ CLAUSTROFOBIA

La literatura reporta un rango de 18% a 28% de trastornos de ansiedad y fobias en los pacientes con cáncer.<sup>10</sup> Ballesteros y colaboradores (2005) sostienen que el diagnóstico de cáncer con frecuencia provoca síntomas de ansiedad y depresión en primer momento, pues el paciente desarrolla trastornos psicopatológicos debido a una vulnerabilidad previa.<sup>11</sup> Mientras que Derogatis LR y colaboradores desde 1983 afirman que los trastornos adaptativos pueden presentarse en un 30% de los enfermos oncológicos.<sup>12</sup> Los enfermos candidatos a TMO se encuentran en condiciones estrictas de aislamiento y con grandes dosis de quimioterapia, por lo cual presentan gran incidencia de trastornos psicológicos, entre los cuales se presenta el trastorno depresivo, trastorno de personalidad límite, entre otros.<sup>13</sup> Cualquier paciente con TMO que ha tenido una historia previa de enfermedad psiquiátrica, está en alto riesgo de recurrir en ella durante el curso del trasplante.<sup>7</sup>

Rachaman (1997) define la claustrofobia como: el miedo a la restricción de movimiento y al confinamiento. Este temor puede ser un miedo residual filogenético, ya que impide la conducta de escape cuando se percibe una amenaza.<sup>14</sup>

Los pacientes con claustrofobia pueden presentar dificultad en la realización de los estudios y procedimientos durante el tratamiento del cáncer (resonancias magnéticas, tomografías computarizadas, aspirados de médula ósea), así como ante la necesidad de aislamientos debidos a enfermedades infecto-contagiosas o inmunosupresión.<sup>1</sup>

Según los Criterios del DSM-IV, la frecuencia de claustrofobia oscila entre un 2% y 5% de la población

general, su inicio se asocia por haber vivido una experiencia desagradable en un espacio cerrado. Los factores de riesgo son ansiedad y nerviosismo cuando se está dentro de un espacio cerrado, presentándose síntomas como: sudoración, latidos acelerados, falta de aliento o hiperventilación, temblores, aturdimientos o desmayos, náusea, sensación de pavor y terror, pánico, ansiedad intensa, sensación de opresión en el pecho.

Los pacientes que serán trasplantados y tengan una historia o enfermedad psiquiátrica, están en alto riesgo de que la sintomatología se exacerbe durante el proceso de enfermedad o el curso del TMO, pues pueden presentar una anormalidad psicológica severa, lo que compromete el cuidado del paciente y pone en peligro el pronóstico del tratamiento.<sup>7</sup>

La claustrofobia en el paciente con cáncer impone demandas estrictas e inmediatas, que dependen de la severidad del padecimiento, grado y tipo de incapacidad, estas pueden ser: sensorial, motora o cognitiva, así como la percepción interna o externa de una existente deformación como: la cirugía del rostro, mastectomía, colostomía, y la dureza en el pronóstico de vida durante el curso de la enfermedad estable o con recaídas progresivas, de los protocolos de tratamientos químicos y sus efectos secundarios, del dolor y síntomas de impotencia e inhabilidad experimentados en el padecimiento.<sup>15</sup>

#### ▷ INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Los pacientes con cáncer candidatos a TMO, en primera instancia deben ser evaluados a través de una entrevista semiestructurada y observación directa, además de aplicar la escala visual análoga (EVA) de ansiedad y otra de depresión, así como la escala de ansiedad y depresión hospitalaria de Zigmond y Snaith (HAD).<sup>11</sup>

Existen algunos instrumentos para la valoración de la claustrofobia como: Cuestionario de Claustrofobia, elaborado por Rachman y Taylor (1993), este instrumento estuvo inicialmente formado por 36 ítems. La versión actual y más conocida consta de 26 ítems, cuya adecuación psicométrica fue ampliamente comprobada por Radomsky y colaboradores (2001). Con una muestra de 210 estudiantes de Psicología, estos autores identificaron claramente los factores de miedo a la restricción.<sup>16</sup>

#### QUESTIONARIO DE CLAUSTROFOBIA

Es un cuestionario de 26 ítems valorados de 0 (nada ansioso) a 4 (extremadamente ansioso). Evalúa dos tipos de miedos claustrofóbicos: miedo a la restricción de movimiento y miedo a ahogarse. El instrumento puede encontrarse en Inglés, en la fuente original.<sup>16</sup> Hasta el

momento no se han validado ni estandarizado en México dichos instrumentos, por lo que en breve será una de las propuestas de investigación.

#### ▷ ALTERNATIVAS DE MANEJO PSICOONCOLÓGICO

La Psicooncología como disciplina, estudia las dimensiones psicológicas, sociales y comportamentales del cáncer, en los pacientes y sus familiares que viven y experimentan la enfermedad. El profesional capacitado en el área debe entender las cuestiones emocionales (por ejemplo, las ansiedades-fobias y la depresión), las cuestiones conductuales (por ejemplo, no adhesión al tratamiento y la reinserción a actividades cotidianas) y los síntomas físicos (por ejemplo, dolor y vómito), de la persona enferma.<sup>17</sup> Esta área establece temas relacionados con personalidad, estrategias de afrontamiento, métodos de evaluación psicológica, terapias psicológicas, información al enfermo, su diagnóstico, tratamiento y las secuelas de las enfermedades oncológicas, que constituyen un acontecimiento vital altamente estresante.

El procedimiento de TMO como tratamiento en enfermedades crónicas de leucemias, provoca gran impacto en los sujetos enfermos, por lo que la Psicooncología ofrece alternativas al paciente y sus familiares, mediante técnicas conductuales que controlan la ansiedad, antes de las diferentes modalidades de tratamiento.<sup>7</sup>

Las alternativas psicooncológicas que se utilizan ante la enfermedad, y los tratamientos oncológicos en los pacientes muestran resultados benéficos como:

1. Facilita la capacidad de adaptarse a los efectos estresantes en el pasado.
2. Disponibilidad de los familiares.
3. Capacidad de expresar los sentimientos, preocupaciones, necesidades.
4. Edad, estrategias de adaptación a un grado mayor (por ejemplo, una madre joven con cáncer puede tener preocupaciones distintas a las de una mujer de 70 años con cáncer).
5. Extensión de la enfermedad, la curación o control, es generalmente más fácil de adaptarse que la realidad de la enfermedad terminal.
6. Alteración de la imagen corporal.
7. Presencia de síntomas como: fatiga, náusea, diarrea y dolor, los cuales pueden intensificar el impacto psicológico del cáncer.
8. Experiencias pasadas negativas.
9. Actitud asociada con el cáncer, un paciente que se siente controlado y que tiene una actitud positiva hacia el cáncer, es más fácil que se adapte al diagnóstico y tratamiento, a diferencia del que se siente sin esperanzas y fuerza de control.<sup>18</sup>

Para facilitar el desarrollo de una actitud esperanzadora sobre el cáncer, con respecto al diagnóstico, tratamiento, signos y síntomas, es importante apoyar al paciente y su familia durante las etapas de la enfermedad, por esa razón los profesionales de la salud deben:

1. Brindar apoyo al paciente en situaciones difíciles.
2. Mostrar una actitud de apoyo y cuidado.
3. Escuchar activamente los temores y preocupaciones del enfermo.
4. Proporcionar alivio de los síntomas.
5. Proporcionar información esencial del cáncer y sus cuidados.
6. Mantener una relación basada en la verdad y la confianza, ésta debe ser abierta, honesta y además, los profesionales deben ser cuidadosos en la aproximación con el enfermo de cáncer.
7. Usar el tacto para mostrar apoyo, con un apretón de manos, un abrazo, puede en algún momento ser más eficaz que las palabras.
8. Ayudar a los pacientes a ser realistas, objetivos, con ideales y metas alcanzables a corto y largo plazo.
9. Ayudar al paciente a mantener patrones habituales de estilo de vida.
10. Mantener la esperanza, la cual es la llave para el cuidado eficaz del cáncer, pues ésta proporciona el control sobre lo que está ocurriendo y es la base de una actitud positiva hacia el cáncer.<sup>19</sup>

Dentro de las alternativas de tratamiento psicooncológico, la psicoterapia así como otras técnicas terapéuticas pueden ser viables en el manejo de la claustrofobia:

- La exposición de realidad virtual (RV), técnicas de relajación, respiración y visualización, diseñadas para calmar el miedo cuando se está en un ambiente claustrofóbico.
- Terapia cognitiva del comportamiento (CBT), estrategia que involucra el aprender a controlar los pensamientos que ocurren a través de las cuales confrontan las situaciones, que inducen miedo de manera que cambie su reacción.
- En algunos casos el uso de psicofármacos es fundamental, como los antidepresivos o ansiolíticos.

## ► CONCLUSIONES

Se puede concluir que las intervenciones preventivas a los trastornos psicológicos, psiquiátricos y neurológicos secundarios al TMO son fundamentales para reducir la ansiedad, depresión, fobias, facilitando la adaptación a la enfermedad, afrontando de manera positiva el proceso del TMO y favoreciendo una mejor calidad de vida.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

1. Shemesh E, Luries S, Stuber ML, et al A Pilot Study Of Posttraumatic stress and non-adherence in pediatrics 2000;105: E29.
2. Vidal MC, Telias D, Garay C. Psiquiatría y Psicología del paciente con Cáncer. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2008. p. 84-93.
3. Bishop MR, Pavletic SZ. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Abe-loff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008.
4. Reynoso LE, Seligson NI. Psicología clínica de la salud. Un enfoque conductual. México: Ed. Manual Moderno; 2005.
5. Buceta MJ, Bueno AM, Blanca M. Intervención psicológica en Trastornos de la salud. Madrid: Editorial Dykinson; 2000. p. 341-420.
6. Lesko LM, Hawkins DR. Psychological aspects of transplantation medicine. In: Akhtar S, ed. New Psychiatric Syndrome: DSM-III and Beyond. New York: Aronson; 1983. p. 265-309.
7. Lesko LM. Bone Marrow, Transplantation. In: Holland JC, Rowland JH, eds. Handbook of Psychooncology. Psychological care of the patient with cancer. New York: Oxford University Press; 1989. p. 163-173.
8. Holland JC, Lewin S. La cara humana del cáncer. España: Ed. Herder; 2003. p. 162-170.
9. Vose JM, Pavletic SZ. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.
10. Noyes R, Holt CS, Massie MJ. Anxiety disorders. In: Holland JC, ed. Psychooncology. New York: Oxford University Press; 1998. p. 548-563.
11. Ballesteros M, Cruzado J A, Lozano A, et al. Evaluación y tratamiento psicológico en un cáncer de colon con fobia a la quimioterapia y trastornos adaptativos. Madrid: Psicooncología; 2005. p. 139-148.
12. Derogatis LR, Marrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983;11:751-757.
13. Weitzner M, Law M, Maguire P, et al. Borderline personality disorder and bone marrow transplantation: ethical consideration and review. Psycho-oncology 1999;8(1):46-54.
14. Rachaman SJ. Claustrophobia. In: Davey CGL, ed. Phobias. A Handbook of Theory, Research and Treatment. Chichester: Wiley; 1997. p. 163-182.
15. Baider L. Cáncer y familia: aspectos teóricos y terapéuticos. International Journal of clinical and health psychology. Granada, España: 2003. p. 505-5020.
16. Gouveia Valdiney V, Emerson-Diógenes de M, Rildésia SV, et al. Cuestionario de claustrofobia: evidencias de su validez y fiabilidad. Interamerican Journal of Psychology 2008;42(3):604-610.
17. García-Conde A, Ibáñez y E. Análisis del contenido de la revista Psycho-oncology. Boletín de Psicología 2008;92:81-113.
18. Bucher L, Foret GJ, Grabor O BP. Enfermería medico quirúrgica: valoración y cuidados de problemas. Ed 6. Vol. 1. España: Elsevier; 2008. p. 333-334.
19. Shell J, Kirsch S. Psychosocial Issues Outcomes and quality of life. In: Otto S, ed. Oncology nursing. Ed. 4. St. Louis: Mosby; 2001.

# Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides

## *Hematodermic neoplasm: plasmacytoid dendritic cell tumor*

María de Jesús Nambo-Lucio,<sup>1</sup> Ivone Cuadra-García,<sup>2</sup> Jesús Miguel Lázaro-León,<sup>3</sup> Teófilo López-Contreras,<sup>4</sup> Vanessa García-Montes.<sup>4</sup>

### ► RESUMEN

Se presenta el caso de paciente femenino de 26 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento oncológico, presentó lesiones dérmicas nodulares y escamosas en región de tórax, posteriormente generalizadas en forma de placa en cara y extremidades superiores, acompañadas de síntomas B. Se realizó protocolo de estudio con toma de biopsia, en la cual se reportan células poco diferenciadas con núcleos de aspecto blástico, con tinciones de inmunoperoxidasa fuertemente positiva para CD45, CD56, TdT y débilmente positivas para CD4, CD123. Así como médula ósea con 80% de blastos. Basados en estos hallazgos se confirma neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, se inició tratamiento con esquema HyperCVAD con adecuada respuesta clínica. Esta es una neoplasia rara, recientemente descrita y con poca experiencia en su tratamiento, con evolución en su nomenclatura debido al origen histológico de sus células tumorales pertenecientes al linaje de las células dendríticas, clasificándose actualmente para la OMS

### ► ABSTRACT

*We report a case of a 26-year-old female with no significant past medical history, presented with nodular and squamous skin lesion in chest, later generalized with skin plaques in face and upper extremities accompanied by B symptoms, work-up with skin biopsy was made, in which poorly differentiated cells with nuclei of blastic aspect were reported, intensive staining for CD45, CD56, TdT and slightly for CD4, CD123, the bone marrow biopsy demonstrated 80% of blast cells; Based on this findings, the patient was diagnosed with a hematodermic neoplasm called plasmacytoid dendritic cell tumor, the patient was treated with HyperCVAD regimen, with suitable clinical answer. One is considered a rare entity, recently described, with little experience in its treatment, there has been a constant evolution in the disease's nomenclature because of its histological origin with tumorlike cells belong at the moment to the lineage of the dendritic cells, classifying itself for the WHO within acute leukemias. Histopathological examination with appropriate stain is the main issue for the diagnosis. The aggressiveness of this neoplasia and its treatment with schemes used in acute leukemias, because there is no defined treatment*

1 Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional XXI. México D.F., México.

2 Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional XXI. México D.F., México.

3 Servicio de Oncología Médica, Hospital General de México. México D.F., México.

4 Especialidad de Oncología Médica, Hospital General de México. México D.F., México.

Correspondencia: Av. Cuauhtémoc N° 330, Colonia Doctores, Delegación Benito Juárez, C.P. 06760, México D.F., México. Teléfono: 5627 6900, ext. 22816. Celular: (044 55) 4181 5448. Correo electrónico: marynambo@yahoo.com.mx

dentro de las leucemias agudas. El estudio histopatológico con las tinciones pertinentes es parte fundamental para establecer el diagnóstico. La agresividad de esta neoplasia y el tratamiento con esquemas utilizados en leucemias agudas, debido a que no existe una estrategia específica de tratamiento, le confieren una supervivencia global aproximadamente de 17 meses. Presentamos este caso como experiencia de la integración clínica y patológica, así como del tratamiento utilizado.

**Palabras clave:** Células dendríticas plasmocitoides, CD56, CD123, México.

*strategy, confers a poor prognosis with overall survival of approximately 17 months. We presented this case like experience of clinical, pathological, molecular behavior, as well as of the used treatment.*

**Keywords:** Plasmacytoid dendritic cell tumor, hematodermic neoplasm, CD56, CD123, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

Es una neoplasia rara que afecta principalmente al sexo masculino, jóvenes, y raramente a pacientes pediátricos.<sup>1,2</sup>

La etiología no está bien definida, se ha asociado al virus de Epstein Barr (VEB) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo, en los estudios no se ha establecido una clara correlación. A nivel molecular se detectó que la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides se caracterizan por tener deleciones en los cromosomas 4 (4q34), cromosoma 9 (9p13-p11 y 9q12-q34) y cromosoma 13 (13q 12-q31), estas regiones contienen varios genes supresores de tumor, con baja expresión de Rb1 y LATS2, también se encontraron niveles altos de oncogenes (*HES*, *RUNX2*, *FTL3*), sin embargo, estos no fueron asociados con amplificación.<sup>3</sup>

La mayoría de estos casos se manifiesta como una enfermedad cutánea localizada en forma de nódulos, parches, áreas eritematosas e hiperpigmentación que simulan pequeñas contusiones y eritema, al poco tiempo estas lesiones se vuelven generalizadas. La primera valoración clínica generalmente es efectuada por dermatólogo. En el 50% de los casos al momento del diagnóstico, la enfermedad se encuentra limitada a la piel, 40% a 50% de los casos pueden presentar afección a ganglios linfáticos, 60% a 90% infiltran la médula ósea y es raro que se afecte el bazo, las mucosas o que presenten síntomas B al diagnóstico.<sup>4</sup>

El diagnóstico se establece con el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas, por la proliferación de células monótonas de tipo blástico que infiltran densamente la dermis con expresión positiva para marcadores CD4, CD43, CD45RA y CD56, y por la positividad

para el antígeno asociado con células dendríticas CD123 (receptor de cadenas alfa-interleucina 3).

Es una neoplasia agresiva y muchos pacientes mueren en un periodo corto después del diagnóstico, con una supervivencia global de 17 meses aproximadamente.<sup>5</sup> Los diagnósticos diferenciales incluyen: linfomas de células NK de tipo nasal y linfoma cutáneo de células T.<sup>6</sup>

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

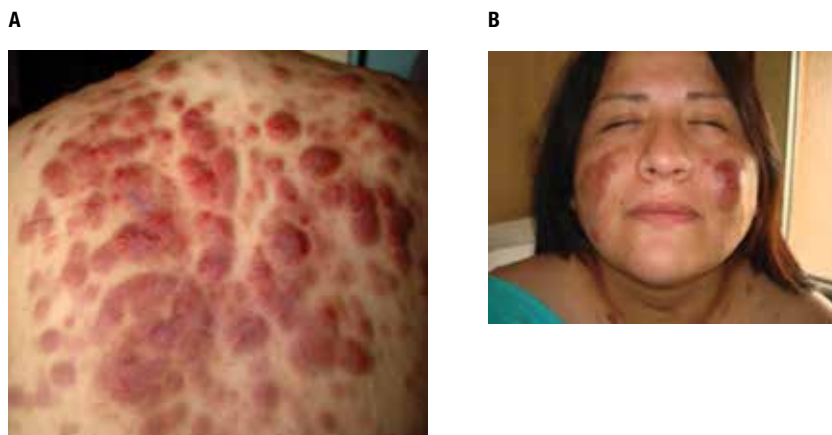
Femenino de 26 años de edad, sin antecedentes de importancia, inicia su padecimiento en julio de 2011 con lesiones dérmicas en la región posterior del tórax, las cuales se generalizan de forma centrífuga, iniciaron en forma de ronchas y en dos meses se tornaron nodulares de 1 a 3 cm de diámetro, escamosas, eritematovioláceas, predominando en tronco, brazos y cara, asociado a diaforesis nocturna, hipertermia no cuantificada, pérdida de peso de 5 Kg en dos meses y voz nasal.

A la exploración física: peso 95 Kg, talla 164 cm, IMC 35.3, SC 2.0, ECOG 1, en la piel hay lesiones nodulares, eritematoescamosas, generalizadas predominando en cara, tórax y abdomen, de bordes irregulares y adheridos a planos profundos, de 1 a 3 cm de diámetro (**Figura 1**). No se palpan adenomegalias, sin hepatomegalia, ni esplenomegalia.

Las pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, biometría hemática dentro de parámetros normales. Nasolaringoscopia sin datos de actividad tumoral. Las biopsias de piel mostraron en los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, un infiltrado denso compuesto por células monótonas dispuestas en la dermis superficial, media y profunda con extensión al tejido celular subcutáneo, sin epidermotropismo,

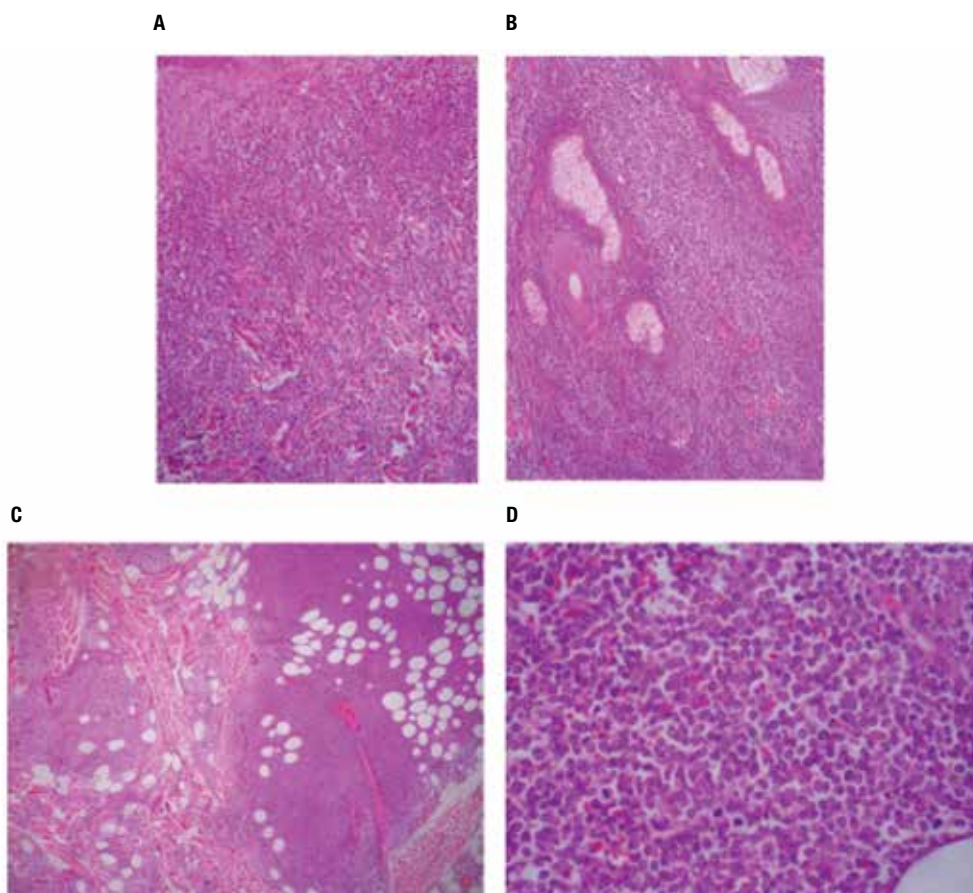
**Figura 1.**

Lesiones cutáneas iniciales con presencia de nódulos y lesiones eritemato-escamosas, rojo-violáceas, con distribución difusa predominantemente en tórax posterior y cara.



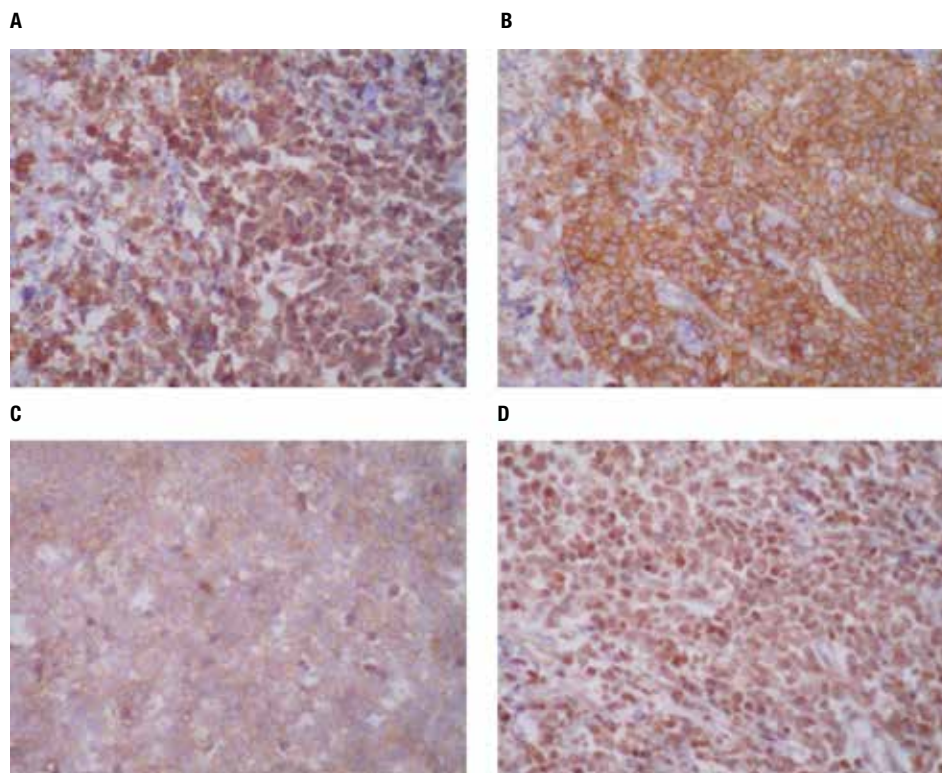
**Figura 2.**

Biopsia de piel: **A:** el corte teñido con hematoxilina y eosina exhibe una filtración difusa en la dermis, **B:** infiltración a anexos cutáneos, **C:** extensión hasta el tejido celular subcutáneo **D:** el detalle celular de la neoplasia muestra células poco diferenciadas de tipo blástico, redondas, alargadas y con numerosas mitosis.



**Figura 3.**

**A:** tinciones con inmunoperoxidasas mostraron una positividad difusa para CD45, **B:** intensamente para CD56, **C:** débilmente para CD123, **D:** con expresión nuclear para TdT.



con infiltración a anexos cutáneos y tejido celular subcutáneo (**Figura 2**). Las células neoplásicas exhiben núcleos ovoides y redondos con la cromatina fina, nucleólo evidente y numerosas mitosis, el citoplasma es escaso ligeramente eosinofílico (**Figura 2D**). Las tinciones con inmunoperoxidasa demostraron una positividad fuerte en las células neoplásicas con los anticuerpos CD45, CD56 (**Figura 3**), y con la enzima deoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) (**Figura 3D**); y una positividad débil con CD4 y CD123 (**Figura 3C**). Marcadores para linaje celular B, T, mieloide y monocítico fueron negativos (CD20, CD3, CD8, CD10, CD68, mieloperoxidasa, PAX5). El líquido cefalorraquídeo fue negativo para células neoplásicas. El aspirado de médula ósea se observó con celularidad del 80% a expensas de células monótonas con aspecto de blastos linfoides, la biopsia de hueso mostró una celularidad del 30% con presencia de elementos hematopoyéticos maduros, y un infiltrado intersticial compuesto por agregados de células de tamaño pequeño poco diferenciadas (**Figura 4**), que mostraron inmunorreacción positiva con CD45 (**Figura 4C**) y CD56

(**Figura 4D**), sin expresar positividad con CD4 y TdT. Se establece el diagnóstico de: *Neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides con infiltración a la médula ósea*.

En septiembre de 2011, inicia quimioterapia (QT) con HIPERCVAD fase A con apoyo de factor estimulante de colonias (FEC), sin complicaciones. Posteriormente, recibe fase B, en el día +10 de QT presenta toxicidad hematológica con neutropenia y trombocitopenia G IV, con respuesta a FEC y apoyo transfusional.

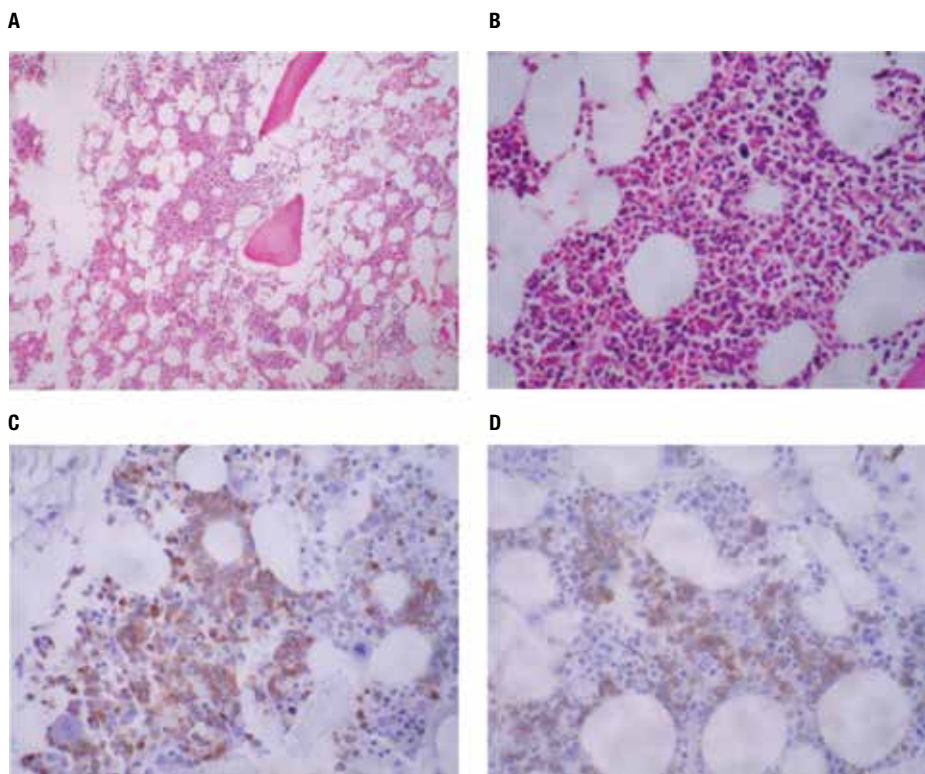
Ha continuado su tratamiento con QT por cuatro ciclos sin complicaciones, con adecuada respuesta clínica y disminución notable de las lesiones (**Figura 5**).

## ► DISCUSIÓN

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides, es una entidad rara que ha sido reportada esporádicamente, sin reconocer los orígenes reales en un inicio de esta neoplasia y conocida hasta hace unos años como “linfoma de células NK blástico” o “neoplasia blástica hematodérmica agranular CD4+ CD56+”.<sup>7-12</sup>

**Figura 4.**

Biopsia de médula ósea (hueso) **A:** infiltrado intersticial poco aparente de células neoplásicas mezcladas con elementos hematopoyéticos normales, **B:** con mayor detalle se aprecia un infiltrado de células pequeñas, **C:** la tinción para CD45 torna evidente el infiltrado linfoide, **D:** las células se tiñeron débilmente con CD56.



Por lo raro de esta neoplasia existe poca experiencia sobre el tratamiento, actualmente debe ser manejada por centros especializados. Desde el reconocimiento de esta neoplasia han surgido importantes cambios principalmente en la década pasada. Laurence y colaboradores en el año 2001, analizaron células tumorales de neoplasias que afectaban la piel y que eran consideradas linfomas CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>; se caracterizaban por infiltrar la médula ósea en algún momento de la evolución de la enfermedad, progresando hacia una franca leucemia en pocos meses con desenlace fatal, ellos confirman que estas células neoplásicas pertenecen al linaje de células dendríticas al demostrar que producen interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) cuando son estimuladas por virus, expresan marcadores similares a las células dendríticas, sobreviven y se diferencian en respuesta a la IL-3, inducen respuesta en los linfocitos T de tipo TH2 gracias a los altos niveles de IL-3, y ratifican el perfil inmunohistoquímico propio de las células dendríticas (CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD13<sup>-</sup>, CD33<sup>-</sup>, CD19<sup>-</sup>).<sup>13</sup>

Marco y colaboradores describen la sobreexpresión del protooncogén *TCL1* en el 83% en células tumorales,

que afectan la piel y que expresan CD4<sup>+</sup> y CD56<sup>+</sup>, así como también expresaron que este protooncogén no se expresa en células tumorales de linaje NK, marcando una diferencia entre estas dos neoplasias.<sup>14</sup> Francine y colaboradores determinan que la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides puede o no expresar CD33, un marcador del linaje mielode, eso no excluye el diagnóstico.<sup>15</sup>

En el año 2005, la clasificación de la OMS y la Organización Mundial Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (OMS-EORTC) incluye y propone como una entidad provisional al linfoma blástico de células NK, bajo la nomenclatura de neoplasia hematodérmica (CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>), en la categoría de neoplasia de precursores hematológicos. Sin embargo, ya se sugiere como una entidad diferente a la luz de las nuevas investigaciones y probablemente, estas células se originen a partir de células mieloides.<sup>16</sup> Ahora se sabe que estas células dendríticas derivan de los monocitos que se encuentran en la médula ósea denominados precursores de células plasmocitoides, en estudios recientes se ha

**Figura 5.**

Repuesta clínica parcial posterior a 4 ciclos de quimioterapia con HyperCVD, disminución notable de las lesiones cutáneas.



demostrado que estas células en la médula ósea necesitan de quimiocinas para su diferenciación, dentro de las cuales se encuentran Ftl3L, que induce diferenciación tanto *in vivo* como *in vitro*.<sup>17-19</sup> Otras quimiocinas involucradas en la diferenciación de las células precursoras de las células dendríticas son CXCL 12-CXCR 4, demostrado por Hiroshi y colaboradores.<sup>20</sup> El factor de crecimiento de monocitos (FEC-M) ha demostrado favorecer la diferenciación de células progenitoras hacia células dendríticas plasmocitoides en la médula ósea.<sup>21, 22</sup>

Con toda la investigación, la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides CD4+, CD56+, ha dejado de ser incluida en la lista de linfomas. En la cuarta edición del año 2008 de la OMS para la clasificación de tumores hematopoyéticos y tejidos linfoides, la incluye en el capítulo de leucemias mieloides y neoplasias precursoras relacionadas, bajo la nomenclatura de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides<sup>23</sup> (NBCDP).

## ► CONCLUSIONES

Con el tratamiento desafortunadamente se tiene poca experiencia, y por lo raro de la enfermedad no se cuenta con ningún estudio clínico aleatorizado, sólo con reportes de casos y experiencias anecdóticas, los mejores resultados se han observado con esquemas utilizados en leucemias agudas y con profilaxis del sistema nervioso central (SNC).<sup>24</sup> El trasplante de médula ósea autólogo y alogénico resulta

una opción de tratamiento, ya que se han reportado remisiones duraderas después de un trasplante.<sup>25,26</sup> Esta remisión completa fue más duradera, cuando en el momento del trasplante ya existía una remisión completa de la enfermedad.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## AGRADECIMIENTO

Queremos brindar un agradecimiento especial a la Dra. Castañeda, médico adscrito al Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por su participación y acceso que nos dio a la información para lograr la publicación.

## REFERENCIAS

1. Petrella T, Bagot M, Willeze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasms): A review. *Am J Clin Pathol* 2005;123:662-675.
2. Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukaemia (CD56-positive blastic tumour: Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer* 2005;104:1022-1031.

3. Dijkman R, van Doorn R, Szuhai K, et al. Gene-expression profiling and array-based CGH classify CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm and cutaneous myelomonocytic leukemia as distinct disease entities. *Blood* 2007;109:1720-1727.
4. Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: The features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol* 2007;127:687-700.
5. Klabusay M, Pevná M, Kissova J, et al. Rare diagnosis of CD4+ CD56+ leukemia from dendritic cells type DC2 [in Czech]. *Cas Lek Cesk* 2008;147:511-515.
6. Niakosari F, Sur M. Agranular CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm: A distinct entity described in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:149-151.
7. Kameoka J, Ichinohasama R, Tanaka M, et al. A cutaneous agranular CD2-CD4+ CD56+ "lymphoma": report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1998;110:478-488.
8. Adachi M, Maeda K, Takekawa M, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *Am J Hematol* 1994;47:278-282.
9. Brody JP, Allen S, Schulman P, et al. Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia: comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents. *Cancer* 1995;75:2474-2483.
10. Wang P, Wang Z, Kong Y, et al. Primary cutaneous CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma): A case report. *Int J Dermatol* 2009;48:62-65.
11. Shiman M, Marchione R, Ricotti C, et al. CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell tumor). *Dermatol Online J* 2008;14:5.
12. Stetsenko GY, McFarlane R, Kalus A, et al. CD4-/CD56- hematodermic neoplasm: Report of a rare variant with a T-cell receptor gene rearrangement. *J Cutan Pathol* 2008;35:579-584.
13. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2008;97:3210-3217.
14. Herling M, Teitell MA, Shen RR, et al. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood* 2003;101:5007-5009.
15. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S, et al. Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive. *Blood* 2005;15:1256-1264.
16. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
17. Gilliet M, Boonstra A, Patrel C, et al. The development of murine plasmacytoid dendritic cell precursors is differentially regulated by FLT3-ligand and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 2002;195:953-958.
18. Karsunky H, Merad M, Cozzio A, et al. Flt3 ligand regulates dendritic cell development from Flt3+ lymphoid and myeloid-committed progenitors to Flt3+ dendritic cells in vivo. *J Exp Med* 2003;198:305-313.
19. D'Amico A, Wu L. The early progenitors of mouse dendritic cells and plasmacytoid predendritic cells are within the bone marrow hemopoietic precursors expressing Flt3. *J Exp Med* 2003;198:293-303.
20. Kohara H, Omatsu Y, Sugiyama T, et al. Development of plasmacytoid dendritic cells in bone marrow stromal cell niches requires CXCL12-CXCR4 chemokine signaling. *Blood* 2007;110:4153-4160.
21. Fancke B, Suter M, Hochrein H, et al. M-CSF: a novel plasmacytoid and conventional dendritic cell poietin. *Blood* 2008;111:150-159.
22. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-4399.
23. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2008.
24. Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukaemia (CD56-positive blastic tumour: Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer* 2005;104:1022-1031.
25. Yamaguchi M, Maekawa M, Nakamura Y, et al. Long-term remission of blastic natural killer-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem-cell transplantation. *Am J Hematol* 2005;80:124-127.
26. Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol* 2005;130:561-567.

# Metástasis coroidea por cáncer mamario como primer sitio de recurrencia

## *Choroidal metastasis from breast cancer as the first site of recurrence*

Raquel Gerson-Cwilich,<sup>1</sup> Juan Alberto Serrano-Olvera,<sup>1,2</sup> Fernando Manríquez-Cedillo de la Borbolla,<sup>3</sup> Alberto Villalobos-Prieto,<sup>4</sup> Perla Bravo-Cervantes.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte oncológica en mujeres. El CM, pulmón y carcinoma de primario desconocido son los tumores primarios que con mayor frecuencia inducen metástasis oculares (MO). El tracto uveal es la estructura ocular afectada con mayor frecuencia, por la diseminación metastásica.

**Métodos:** Reportamos el caso de una mujer joven con CM temprano, HER2 positivo, quien desarrolló metástasis coroidea al ojo izquierdo, como primera manifestación de actividad recurrente.

**Resultados:** La radioterapia externa y quimioterapia produjeron regresión completa de la lesión. La paciente cursó con metástasis al cerebelo 12 meses después de la actividad ocular tumoral, y más tarde, carcinomatosis leptomeningea.

**Conclusiones:** Todas las mujeres con CM metastásico y síntomas oculares deben ser valoradas por un oftalmólogo. La radioterapia es eficaz para tratar este tipo de

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer (BC) is the first cause of oncologic death among woman. Breast, lung and unknown primary cancer are the primaries that induce ocular metastases with high frequency. Uveal tract is the ocular structure affected frequently by metastatic activity.

**Methods:** We reported a case of a young woman with early BC, HER2 positive, who developed choroidal metastases on the left eye as the first feature of recurrent disease.

**Results:** External radiation and chemotherapy induced complete remission of the lesion. Twelve months after ocular metastases, the patient developed metastases to cerebellum and leptomeningeal carcinomatosis more latter.

**Conclusions:** All metastatic BC patients with ocular symptoms should be evaluated by an ophthalmologist. External radiation is an effective modality to treat these kind metastases. New approaches are ongoing to evaluation.

**Keywords:** Breast cancer, HER2, ocular, eye, choroidal, metastasis, Mexico.

1 Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC. México D.F., México.

2 Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología. México D.F., México.

3 Pregrado Carrera de Medicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Tlalnepantla, Méx., México.

4 Departamento de Hematología, Centro de Cáncer, Centro Médico ABC. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Juan Alberto Serrano Olvera. Departamento de Oncología Médica, Centro de Cáncer, Centro Médico ABC. Sur 128 N° 143 - 203, Colonia Álvaro Obregón, C.P. 01120, México D.F., México. Fax: 5272 8430. Correo electrónico: serranoolvera@gmail.com

metástasis. Nuevas formas de tratamiento se encuentran en proceso de evaluación.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, HER2, globo ocular, ojo, coroides, metástasis, México.

## ► INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia que con mayor frecuencia afecta a las mujeres, representa la primera causa de muerte oncológica en la población femenina. Mundialmente, en el año 2008 se registró 1 380 000 nuevos casos, y 458 400 muertes por esta enfermedad.<sup>1</sup> Durante el mismo año, en México se informaron 13 939 nuevos casos (21.2%) y 5 217 muertes (13.2%) por CM.<sup>2</sup> La tasa de mortalidad relacionada al CM ha disminuido a partir del año 2000; la reducción es consecuencia del efecto de los programas de escrutinio, así como por los beneficios aportados por la terapia adyuvante sistémica.<sup>3</sup> Sin embargo, se ha precisado que la disminución de la mortalidad es más evidente entre las mujeres menores de 70 años, y para aquellas que expresan positividad a los receptores estrogénicos.<sup>4,5</sup>

A pesar del mejoramiento en la expectativa de supervivencia, hasta el 40% de las mujeres afectadas por CM temprano desarrollarán recurrencia de su enfermedad. El riesgo de recurrencia depende de diversos factores clínico-patológicos y biológicos, entre ellos, el estadio clínico, edad al diagnóstico, estado ganglionar axilar, tamaño tumoral, grado de diferenciación, expresión de los receptores hormonales y de la proteína del receptor tipo 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés).<sup>6,7</sup>

La recurrencia del CM puede presentarse a nivel locorregional en el 20% de los casos, mientras que la diseminación a distancia representa el problema mayor, ya que hasta el 70% de los casos desarrollarán afectación a uno o más órganos; los sitios anatómicos afectados con mayor frecuencia son huesos (20%-60%), pulmón y/o pleura (15%-20%), hígado (5%-15%) y cerebro (5%-10%).<sup>7</sup>

El globo ocular es un órgano donde se pueden implantar metástasis a partir de diversos tumores primarios. Estudios *post-mortem* en pacientes oncológicos han señalado que el ojo puede ser afectado por actividad micro o macrometastásica, en 4.7% a 12.6% de los casos.<sup>8,9</sup>

Diversos estudios han reportado al CM (22%-87.5%), pulmón (7%-50%) y carcinoma de primario desconocido (7%-16%), como los tumores primarios que con mayor frecuencia inducen metástasis oculares (MO).<sup>10-14</sup> El tracto uveal comprende a la coroides, el cuerpo ciliar y el iris, dicho tracto es la estructura ocular afectada con mayor frecuencia por la diseminación metastásica. El mecanismo patogénico implicado es la diseminación hematogena de los microémbolos tumorales, a través de la arteria carótida interna a la arteria oftálmica y hasta las arterias ciliares, lo que puede explicar la frecuencia de metástasis coroides.

En este reporte describimos el caso de una mujer joven con CM temprano, HER2 positivo, quien desarrolló metástasis a la coroides, como el primer sitio de actividad tumoral recurrente.

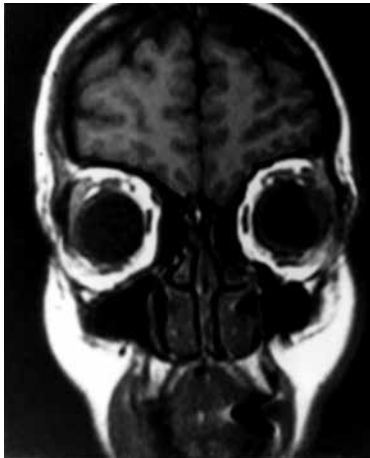
## ► PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer hispana, de 40 años de edad, evaluada por disminución súbita de la agudeza visual y dolor ocular izquierdo. De su historial médico destacó, tabaquismo de cuatro cigarrillos por día durante 15 años. La menarca fue a los 13 años, ella tuvo tres embarazos, todos a término y culminados por vía vaginal, el primero a los 20 y el último a los 28 años de edad, amamantó durante seis meses a cada producto. La paciente negó utilizar fármacos anticonceptivos. Además, la madre de la paciente tuvo CM a los 44 años de edad, el cual evolucionó a la fase metastásica y afectó la retina.

En octubre de 1996, mediante autoexploración, la paciente detectó una lesión nodular en el cuadrante superoexterno de la mama derecha. La mastografía reveló una lesión sugestiva de malignidad, por lo que se realizó biopsia por aspiración con aguja delgada, la cual confirmó la presencia de células neoplásicas. En otra institución, se realizó biopsia escisional y estudio transoperatorio seguida de mastectomía radical modificada derecha y disección axilar. El estudio histopatológico informó carcinoma ductal invasor de 2 x 2 cm, poco diferenciado,

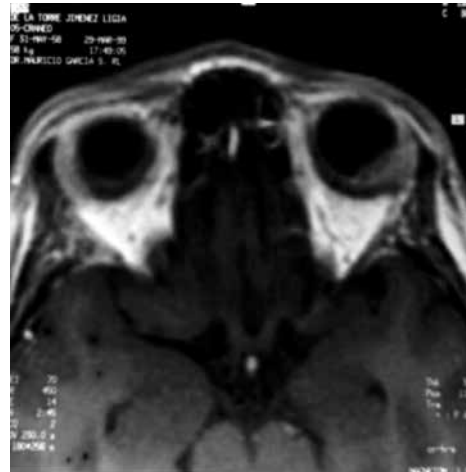
**Figura 1.**

Zona de engrosamiento coroidea, con bordes irregulares y poco definidos, localizada en la región posterior izquierda, 1.4 x 4 mm. Ausencia de afectación del conducto lagrimal, nervio óptico, ni de los músculos extraoculares. Se aprecia ausencia de lesiones supratentoriales.



**Figura 2.**

Área de afectación coroidea en el ojo izquierdo.



Scarff-Bloom-Richardson 4, sin infiltración vasculolinfática. Además, se identificaron dos focos de carcinoma ductal *in situ* (0.5 y 1.0 cm, respectivamente), así como metástasis en dos de los 19 ganglios axilares resecados; los márgenes quirúrgicos fueron negativos a neoplasia. El análisis inmunohistoquímico documentó receptores estrogénicos positivos (54.3%), receptores de progesterona negativos (0.14%), HER2 positivo 3+, p53 positivo (30%), angiogénesis 13 vasos por campo 40 X y Ki67 positivo (10%). El CM fue clasificado en etapa IIB, por lo que se indicó quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfámid por seis ciclos. La terapia hormonal adyuvante no fue indicada por su médico oncólogo original. A la paciente se le mantuvo en protocolo de vigilancia, sin evidencia de actividad neoplásica.

Tres años después de la mastectomía, la paciente desarrolló disminución súbita de la agudeza visual con predominio en el campo nasal izquierdo asociado a dolor opresivo y fotofobia persistente. La intensidad del dolor aumentó rápidamente, mientras que la agudeza visual disminuyó en los siguientes tres días. Un oftalmólogo diagnosticó desprendimiento de retina en el segmento posterior. El ultrasonido del globo ocular izquierdo evidenció una zona de ecogenicidad aumentada en el segmento posterior, sin reforzamiento. La resonancia magnética nuclear del encéfalo y macizo facial confirmó la presencia de una zona de engrosamiento coroidea, con bordes irregulares y poco definidos,

localizada en la región posterior izquierda, 1.4 x 4 mm, isointensa en la secuencia T1 e hipointensa en la fase T2 con moderado reforzamiento homogéneo (**Figuras 1 y 2**), sin aparente afectación del conducto lagrimal, nervio óptico, ni de los músculos extraoculares.

Las estructuras supra e infratentoriales no mostraron alteraciones sugestivas de actividad tumoral. Tampoco se observó actividad neoplásica en otros sitios anatómicos a través del ultrasonido hepático, centellografía ósea y radiografía de tórax. La lesión coroidea fue tratada con radioterapia externa al ojo, 4 500cGy en 15 fracciones, mediante un equipo de acelerador lineal, seguida de quimioterapia con paclitaxel cada 21 días durante ocho ciclos y, más tarde, terapia endocrina con tamoxifen 20 mg/día. El dolor ocular desapareció y la agudeza visual se recuperó *ad integrum*, dos semanas después de haber iniciado la radioterapia.

La paciente se mantuvo en seguimiento estrecho, sin datos clínicos, radiológicos ni serológicos de recurrencia; sin embargo, en septiembre del 2000 aquejó cefalea generalizada persistente y en enero del 2001, se identificó una lesión metastásica en el hemisferio cerebeloso derecho, 3.4 x 3.3 cm, la cual fue tratada con radioterapia a holocráneo 30Gy en 15 fracciones, el tamoxifen fue suspendido y, después de confirmar el estado posmenopáusico, se inició letrozol 2.5 mg/día. En diciembre del 2003, se identificó recrecimiento de la lesión cerebelosa (47 mm), por lo que se indicó su resección quirúrgica, el estudio histopatológico reveló adenocarcinoma poco

diferenciado, HER2 positivo 2+, receptores estrogénicos positivos (100%). Ante la recuperación posquirúrgica, se inició exametastano 25 mg/día, pero en septiembre del 2004 se observó recurrencia local de la lesión cerebelosa y comenzó quimioterapia a base de temozolomida. Sin embargo, desarrolló carcinomatosis leptomeníngea, la cual no fue sensible a otros métodos de tratamiento, por lo que falleció en marzo del 2005.

## ▷ DISCUSIÓN

Para la revisión sistemática realizamos una búsqueda en *PubMed* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), utilizando las palabras “ocular” o “eye” o, “choroidal” u “orbital metastases” y se ligaron con “breast cancer”; la búsqueda se limitó a aquellas publicaciones entre enero de 1980 al 31 de mayo del 2012, en idioma inglés, series en humanos con 10 o más casos incluidos y resumen disponible. Se obtuvo un total 126 referencias, de ellas se eliminaron 117, 14 por estar relacionadas a neoplasias distintas al cáncer mamario, 61 por ser casos aislados o series menores a 10 casos, nueve correspondientes a ciencia básica, cuatro evaluaciones de métodos de diagnóstico, cinco relacionadas a metástasis al párpado, cuatro a la órbita ocular, dos al nervio óptico, cuatro trabajos de revisión, cuatro informes de casos tratados localmente con fotodinamia o termoterapia y nueve series generales que incluyeron diversas neoplasias.

De las 126 referencias, 10 (7.9%) analizaron el comportamiento de las metástasis intraoculares asociadas al CM; las 10 referencias fueron obtenidas en texto completo, una de ellas fue descartada ya que no contenía los datos requeridos para la revisión sistemática; las restantes nueve referencias<sup>15-23</sup> formaron el cuerpo de nuestra revisión sistemática. Seis de las nueve series analizadas evaluaron casos con síntomas relacionados a la actividad metastásica ocular, y tres series fueron realizadas en pacientes asintomáticas. A partir de cada reporte se extrajeron los datos clínicos de los casos analizados, la neoplasia mamaria, intervalo entre el diagnóstico del CM y la presencia de MO, la sintomatología y las características relacionadas a las MO, su tratamiento y la supervivencia informada.

De las seis series en pacientes sintomáticos<sup>15-20</sup> (**Tabla 1**), el número de casos incluidos osciló entre 17 y 245 casos, y el promedio de edad varió entre 40 y 56 años; la coroides fue la estructura afectada con mayor frecuencia (38%-96.2%). La prevalencia de la fase metastásica del CM, previa al diagnóstico de la afectación ocular, varió de 56% a 93.7%;<sup>15,16,18,20</sup> cuatro series reportaron las metástasis pulmonares y óseas como las más frecuentes que precedieron a las MO. Mewis y colaboradores<sup>16</sup> detectaron que el 50.7% de los casos tenían

metástasis pulmonares, antes o durante el diagnóstico de las MO. En las series analizadas, el sistema nervioso central representa el tercer sitio metastásico más frecuente (6%-42%). Entre los pacientes que desarrollaron MO, se han observado al menos dos sitios anatómicos metástasis preexistentes.<sup>18,20</sup> Los síntomas relacionados a la actividad metastásica intraocular reportados con mayor frecuencia son disminución de la agudeza visual (45%-65.7%), visión borrosa (36%-75%), dolor (19%-30.6%), visión en túnel (34%), amaurosis (10.2%) y fotopsia (5%).<sup>15-17,19,20</sup> Tres de las seis series reportaron que el ojo derecho fue el afectado con mayor frecuencia (26.9%-57.9%),<sup>16,18,20</sup> mientras que la enfermedad fue bilateral en 4.3%-40.3%; las dos series más grandes identificaron la bilateralidad en 38% y 40.3%.<sup>15,16</sup> La coroides es la estructura ocular afectada con mayor frecuencia por el CM, 68%-96.2%, mientras que el iris (4%)<sup>15</sup> y el cuerpo ciliar (1.1%-3.0%)<sup>15,18</sup> son afectados con menor frecuencia. La lesión metastásica única fue detectada en 43%-48% de los casos; sin embargo, el promedio de lesiones detectadas es de dos.<sup>15,18</sup> Mewis y colaboradores<sup>16</sup> informaron que 19 de 67 casos (28.3%) tenían múltiples depósitos metastásicos en uno o ambos ojos, rango 3-16 lesiones.

Se ha descrito que el color de las lesiones es amarillo en 99% de los casos, con forma de plato en 77%, el exudado y la hemorragia de la retina no se observan en el 97% y 98%, mientras que el líquido subretiniano se aprecia en 64%. Generalmente, estas lesiones se localizan a nivel de la mácula en el 42%, o superior en 20%, en tanto que en la localización antero-posterior se ubican en la mácula en 42%, o en la región de la mácula y ecuador en el 47% de los casos.<sup>15</sup> El involucro del polo posterior se observa en 91% de los casos.<sup>18</sup>

El intervalo entre el diagnóstico del CM y las MO osciló entre 22.5 y 65 meses; la serie mayor informó que el tiempo medio de presentación es de tres a cuatro años.<sup>15</sup> La supervivencia observada a partir de la identificación de la afectación ocular varía de nueve a 26 meses, tres de los seis reportes informaron supervivencia media de nueve a 10 meses.<sup>16,18,19</sup> Demerici y colaboradores<sup>15</sup> entre 245 pacientes, reportaron tasa de supervivencia a uno, tres y cinco años de 65%, 34% y 24%, respectivamente.

La radioterapia externa fue el tratamiento utilizado con mayor frecuencia en las series analizadas, 59% a 100% de los casos. El esquema y fraccionamiento utilizado difirió entre las series, sólo en dos de ellas se empleó un esquema estandarizado, 40Gy en 20 fracciones.<sup>18</sup> La eficacia de la radiación externa aportó mejoría de los síntomas entre 49% y 100%, y en menor proporción indujo la regresión completa de las lesiones (26.6%-64%).<sup>15,20</sup> Los efectos secundarios relacionados a la radioterapia

**Tabla 1.**

Series publicadas con cáncer de mama metastásico al globo ocular, incluidas en la revisión sistemática.

| Autor                                                                      | N= pts | Edad (años) | Metástasis al diagnóstico (%) | Afectación a la coroides (%) | Lado afectado (%) | Bilateral (%) | Síntomas (%)                     | Tiempo a MO (meses) | Supervivencia (meses)                       |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| <b>Series en casos con síntomas relacionados a las metástasis oculares</b> |        |             |                               |                              |                   |               |                                  |                     |                                             |
| Demericí <sup>15</sup>                                                     | 245    | 56          | 56                            | 96.2                         | NR                | 38            | VB 75<br>E: 6<br>F: 5            | 65                  | 65% a 1 año<br>34% a 3 años<br>24% a 5 años |
| Mewis <sup>16</sup>                                                        | 67     | 51          | 50.7 pulmón<br>25.7 SNC       | 70.1                         | D: 26.9           | 40.3          | AV: 65.7<br>E: 6                 | 36                  | 9                                           |
| Amichetti <sup>17</sup>                                                    | 49     | 44          | NR                            | 78                           | NR                | 10            | AV 65.3<br>VB 36.7<br>Dolor 30.6 | 48.5                | 17<br>29% a 3 años                          |
| Kreusel <sup>18</sup>                                                      | 46     | 54.4        | 67                            | 68                           | D: 51             | 4.3           | NR                               | 42.4                | 10                                          |
| Tamura <sup>19</sup>                                                       | 24     | NR          | NE                            | 83                           | D: 41.6           | 20.8          | AV 45<br>VT 34<br>E 20           | 38                  | 10                                          |
| Mejía <sup>20</sup>                                                        | 16     | 40          | 93.7                          | NR                           | D: 57.9           | 18.7          | AV 70<br>Dolor 19<br>Otros 6     | 22.5                | 26                                          |
| <b>Series en pacientes asintomáticos</b>                                   |        |             |                               |                              |                   |               |                                  |                     |                                             |
| Weigel <sup>21</sup>                                                       | 120    | 55          | 100                           | 11                           | D: 83.3           | NR            | 0                                | 43                  | NR                                          |
| Barak <sup>22</sup>                                                        | 77     | 62          | 100                           | 0                            | -                 | -             | 0                                | 68.4                | -                                           |
| Fenton <sup>23</sup>                                                       | 68     | 60          | 97                            | 0                            | -                 | -             | 5.8                              | 75.6                | -                                           |

MO: metástasis oculares; SNC: sistema nervioso central; NR: no reportado; NE: no especificado; D: derecho; AV: agudeza visual; VB: visión borrosa; E: escotomas; F: fotopsia; VT: visión en tunel.

fueron queratoconjuntivitis, hemorragia subconjuntival, cataratas, retinopatía, papilopatía y glaucoma, así como desprendimiento de retina.<sup>15,17,18</sup> La quimioterapia se empleó en 29%, hormonoterapia 9% y observación en 18% de los casos de la serie más grande.<sup>15</sup>

De las tres series en pacientes asintomáticas y con enfermedad en fase metastásica,<sup>21-23</sup> estas incluyeron entre 68 y 120 casos, con edades entre 55 a 62 años. En todos los casos se realizó evaluación de agudeza visual, examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia binocular indirecta y/o tonometría, así como ultrasonido en modo B. La evaluación oftalmológica se llevó a cabo entre 3.6 y 6.3 años, después del diagnóstico del CM. Dos series no reportaron ningún caso con metástasis a la coroides,<sup>22,23</sup> mientras que en el estudio con mayor número de casos analizados, se detectó metástasis a la coroides en seis de 120 casos (5%); los seis casos fueron detectados entre 52 sujetos (11%) con más de dos sitios metastásicos; los autores estimaron que el riesgo relativo de desarrollar MO es 6.6 (IC 95%=1.3-34;  $p=0.03$ ) ante metástasis pulmonares y 5.7 (IC 95%=1.2-26;  $p=0.04$ ) frente a metástasis cerebrales preexistentes.<sup>21</sup>

El caso que motivó este reporte comparte características del comportamiento de las MO, a partir del CM señaladas en la revisión sistemática. No obstante, este caso posee algunas características particulares que aumentan su interés, entre ellas ser una mujer joven con carcinoma temprano HER2 positivo, la metástasis coroidea como primera manifestación de actividad recurrente, desarrollo de metástasis al sistema nervioso central, luego del control local ocular y larga supervivencia, 66 meses. La madre de nuestra paciente también tuvo CM y MO, pero nosotros no pudimos determinar el estado de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Un estudio pequeño valoró la historia familiar y el estado de *BRCA1* y *BRCA2*, en 15 casos con CM y MO, los autores concluyeron que las características del CM metastásico al globo ocular incluyen edad temprana al diagnóstico, carencia de agregación familiar y de mutaciones constitucionales de *BRCA1* y *BRCA2*.<sup>24</sup>

Por otra parte, la sobreexpresión o amplificación de HER2 ocurre en el 20%-25% de los CM, y se asocia con alta tasa de recurrencia y cortos intervalos libres de enfermedad.<sup>25</sup> Además, el subtipo luminal-HER2

(sobrexpresión de HER2 y receptores hormonales positivos o negativos), así como el HER2 enriquecido, luminal B y basal se asocian con mayor riesgo de recurrencia local y regional.<sup>26</sup> Bajo los lineamientos actuales de tratamiento, esta paciente podría haber recibido trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2, como terapia adyuvante o durante la recurrencia, ya que su incorporación reduce la tasa de mortalidad, recurrencia y metástasis,<sup>25</sup> o induce mayor tiempo libre de progresión, tasa de respuesta, duración de la respuesta, supervivencia global y menor tasa de mortalidad.<sup>27</sup> Sin embargo, este agente biológico estuvo disponible y aprobado en México hasta el año 2005. Actualmente, tres casos con CM, HER2 positivo y MO tratados con trastuzumab han sido informados;<sup>28-30</sup> dos recibieron el anticuerpo monoclonal combinado con paclitaxel y el otro con vinorelbina. Los tres casos describen resolución de los síntomas visuales, con efecto sostenido por seis a nueve meses.

Las presencia de MO como manifestación inicial de enfermedad mamaria recurrente ha sido informada en forma aislada;<sup>31</sup> sin embargo, dos series han indicado que este comportamiento fue observado en 43 de los 264 sujetos evaluados por Demerici y colaboradores,<sup>15</sup> y en 30.4% de los 46 casos analizados por Kreusel y colaboradores.<sup>18</sup> Por otro lado, dos estudios han señalado la presencia de metástasis al sistema nervioso central después de las MO. Demerici y colaboradores<sup>15</sup> observaron este patrón en el 28% de sus casos evaluados, y Tamura y colaboradores<sup>19</sup> reportaron la actividad tumoral cerebral en siete de 49 pacientes (14.2%), cinco meses después de la actividad ocular metastásica. Las mujeres jóvenes, principalmente afroamericanas, con receptores estrogénicos negativos, HER2 positivo, tumores de alto grado y fenotipo *BRCA1* tienen alto riesgo para desarrollar metástasis cerebrales,<sup>32</sup> algunos de estos factores fueron observados en el caso que nosotros reportamos.

Actualmente, diversas estrategias terapéuticas se encuentran disponibles para tratar las MO. Recientemente, estas opciones han sido revisadas. La radioterapia externa, 30-50Gy en al menos 10 fracciones, induce regresión en 85%-93%. La braquiterapia en placa permite dirigir la radiación directamente a la lesión coroidea, la regresión completa se alcanza en 94%, con complicaciones en 8% de los casos, entre ellas retinopatía, papilopatía y cataratas. La radiocirugía con Gamma Knife, la cirugía con Gamma Cyber-Knife y la radioterapia con haz de protones han sido utilizadas en casos aislados. Otras opciones de terapia local implican a la termoterapia transpupilar, fotocoagulación láser, terapia fotodinámica e incluso, la enucleación en casos extremos. De los tratamientos farmacológicos

como la quimioterapia citotóxica, trastuzumab e inhibidores de la aromatasas representan opciones atractivas, así como la aplicación intravítrea de bevacizumab, han sido exploradas en casos aislados, pero se requiere mayor conocimiento acerca de sus beneficios y efectos tóxicos relacionados.<sup>33</sup>

## ► CONCLUSIONES

Las metástasis al globo ocular por CM son un evento infrecuente. Sin embargo, aquellas mujeres con carcinoma mamario metastásico a pulmones y/o sistema nervioso central tienen mayor riesgo de desarrollar MO. La coroides es el principal sitio anatómico de metástasis por CM. La presencia de síntomas oftalmológicos debe obligar la evaluación especializada. Hasta el momento, la radioterapia externa permite control de los síntomas y regresión de las lesiones metastásicas. La expectativa de supervivencia es limitada ante MO.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;6:69-90.
2. Consultado el 16 de mayo de 2012. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis Sk, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
4. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, et al. Breast cancer mortality in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007;25:1683-1690.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.
6. Looney PE. Breast cancer prognostication and prediction: are we progress? *Ann Oncol* 2007;18(suppl 8):viii3-7.
7. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:85-91.
8. Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol* 1996;80:125-128.
9. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 1983;95:788-793.
10. Shields CL, Shields JA, Gross NF, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265-1276.
11. Fahmy P, Heegaard S, Jensen OA, et al. Metastases in the ophthalmic region in Denmark 1969-98. A histopathological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:47-50.
12. Da Silva ZM, Burmann TG, Freitas AM, et al. Prevalence of ocular metastasis in patients with known metastatic disease: preliminary results. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68:189-193.
13. Wang TJ, Yang CM, Ho TC, et al. Metastatic choroidal tumors in Taiwan: An 11-year experience. *Am J Ophthalmol* 2005;140:735-737.

14. Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1215-1219.
15. Demirci H, Shields CL, Chao A, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136:264-271.
16. Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid. Analysis of 67 patients. *Ophthalmology* 1982;89:147-151.
17. Amichetti M, Caffo O, Minatel E, et al. Ocular metastases from breast carcinoma: a multicentric retrospective study. *Oncol Rep* 2000;7:761-765.
18. Kreussel KM, Bechrakis NE, Krause L, et al. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from breast cancer. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:298-302.
19. Tamura M, Tada T, Tsuji H, et al. Clinical study on the metastasis to eyes from breast cancer. *Breast Cancer* 2004;11:65-68.
20. Mejía-Novelo A, Alvarado-Miranda A, Morales-Vázquez F, et al. Ocular metastases from breast carcinoma. *Med Oncol* 2004;21:217-221.
21. Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1159-1161.
22. Barak A, Neudorfer M, Heilweil G, et al. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastasis in disseminated breast and lung cancer: argument against screening. *Br J Ophthalmol* 2007;91:74-75.
23. Fenton S, Kemp EK, Harnett AN. Screening for ophthalmic involvement in asymptomatic patients with metastatic breast carcinoma. *Eye* 2004;18:38-40.
24. Królewska K, Jakubowska A, Zajączek S. Breast cancer with ocular metastases are early onset, non-familial and non-BRCA1/BRCA2 tumors. *Hered Cancer Clin Pract* 2004;2:45-46.
25. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BCM Cancer* 2007;7:153.
26. Voduc KD, Cheang M, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-1691.
27. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1308-1317.
28. Papageorgious KI, Sinha A, Ioannidis AS, et al. Ocular metastases from HER2 positive breast carcinoma and the response to combination therapy with paclitaxel and trastuzumab: a case report. *Cases J* 2009;2:9143.
29. Munzone E, Nolè F, Sanna G, et al. Response of bilateral choroidal metastases of breast cancer to therapy with trastuzumab. *Breast* 2005;14:380-383.
30. Wong ZW, Phillips SJ, Ellis MJ. Dramatic response of choroidal metastases from breast cancer to a combination of trastuzumab and vinorelbine. *Breast J* 2004;10:54-56.
31. Sánchez R, Betancourt L, Sánchez A, et al. Choroidal metastasis as first manifestation of systemic recurrence of breast cancer. *Breast J* 2008;14:498-500.
32. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: The HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:1648-1655.
33. Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, et al. Emerging treatments for choroidal metastases. *Surv Ophthalmol* 2011;56:511-521.

## Semblanza del Académico Dr. Francisco Tenorio González

### *Portrait of Acad. Dr. Tenorio Francisco González*

*“Enseñar es un ejercicio de inmortalidad”*

Rubén Alves

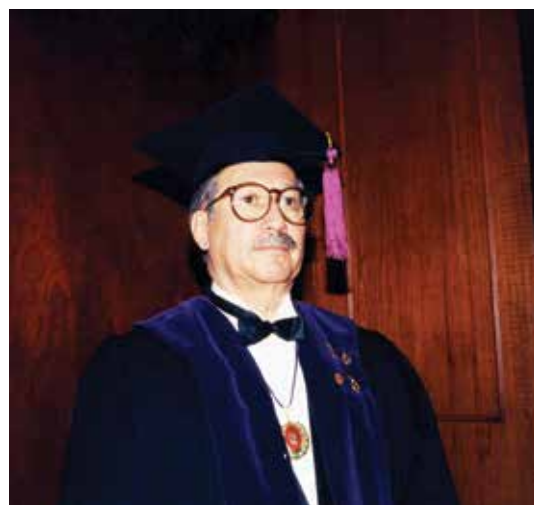
(Boa Esperança, 15-IX-1933)

Psicoanalista, educador, teólogo,  
poeta y escritor brasileiro.

El cuerpo directivo de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO) me ha honrado al encomendarme que realice el *In Memoriam* del Dr. Francisco Tenorio González, quien fuera uno de los más prestigiados, respetados y queridos miembros de esta corporación, uno de sus distinguidos expresidentes, y un personaje de la medicina mexicana moderna.

La tarea encomendada es difícil, ya que no sólo se trata de hacer una reseña cronológica de los hechos y logros profesionales del Acad. Dr. Tenorio González, sino que pretenderé aunque sea superficialmente plasmar aquí, la personalidad y sentimientos de alguien a quién se aprecia y admira profundamente, especialmente mi persona, ya que conviví cercano a él en algunas actividades académicas y me honró al haberme invitado para ser el Secretario de la SMeO durante su gestión, pese a que no laboré en su Hospital sede, el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional.

Además de compartirme generosamente sus experiencias como cirujano oncólogo en el campo de su *expertis*, la Ginecología Oncológica, me orientó con respeto y afecto en el arte de colaborar con mis pares y en los menesteres de la organización intrínseca de las sociedades



médicas; circunstancias que nos hicieron aproximarnos en tiempos prolongados, viajes, y convivencia afectuosa, diría yo casi como un padre, que me adoptó.

#### ▷ SU ORIGEN

El Acad. Dr. Francisco Tenorio González, nace en Zitácuaro Michoacán, el 26 de septiembre de 1931, época en que su lugar natal era una pequeña población de 10 000 habitantes rodeada de bosques, lo cual hizo que

él disfrutara en su infancia de una vida sana y libre, de paseos frecuentes por el bosque recolectando hongos, hecho que recuerda con gran cariño.

Hijo del Sr. Lic. Juan Tenorio Carmona y de la Sra. Leonor González Lagunas, fue el mayor de cuatro hermanos.

En su infancia, cursa la educación primaria en la Escuela Federal Tipo “18 de Marzo” de 1939 a 1945; y la secundaria, en la Escuela Secundaria Federal “Nicolás Romero” de 1946 a 1948, ambas en su ciudad natal; de esas épocas tiene el recuerdo imborrable de profesores que dejaron huella en su personalidad como el profesor Cano en la primaria, de quién aprendió la disciplina y el orden, así como la crítica constructiva y el análisis.

Dada su inquietud académica y deseo de superación, decide emigrar a la Cd. de Morelia, Michoacán, para continuar sus estudios cursando la preparatoria en el Colegio de San Nicolás de la Universidad Michoacana de 1949 a 1950; el Dr. Tenorio recuerda con gusto y añoranza las épocas de juventud combativa, donde se estrechan profundos lazos de amistad con los compañeros.

#### ▷ SUS ESTUDIOS UNIVERSITARIOS

Estudió la carrera de medicina en su primer año en la Facultad de Medicina de la Universidad Michoacana de 1951 a 1952, y continúa sus estudios en la Facultad de Medicina de la UNAM de 1953 a 1956, la elección de la carrera de medicina fue fácil para él, ya que desde muy niño, y por experiencias vividas en su familia, el deseo de ser médico estaba siempre en su mente.

Recordaba con gran cariño y pasión los años de estudiante de medicina e internado de pregrado en el Hospital General de México, donde conoció a los grandes médicos maestros de la época, como el Dr. Bosque Pichardo, de quién aprendió la aplicación minuciosa de la clínica, los Dres. Alejandro Celis, Leonides Guadarrama, Ruy Pérez Tamayo, Haro y muchos otros, de quienes reconoció que la superación académica tenía como base la dedicación y el estudio.

Realizó el servicio social en un campamento petrolero en Macuzpana Tabasco en 1957, de donde las anécdotas y recuerdos son innumerables.

Terminó su carrera en la facultad cuando aprobó su examen profesional el 7 de noviembre de 1957, con el tema cáncer cervicouterino, año por demás trascendente en su vida, ya que conoce fortuitamente a la Srta. Lilia Trillo, quien se ofreció para escribirle a máquina su tesis recepcional, de ahí surgió una relación de noviazgo que duró dos años.

#### ▷ SU DESARROLLO COMO MÉDICO ESPECIALISTA Y PADRE DE FAMILIA

También en 1957 ingresó como residente al Sanatorio N° 2 del IMSS, que se iniciaba como hospital para pacientes con cáncer, y que era dirigido por el Dr. Rafael Martínez, en este sitio el Dr. Tenorio tuvo sus primeros contactos con la Oncología Quirúrgica.

Durante su residencia en Octubre del año 1959, culminó su noviazgo con Lilia en matrimonio, y mientras el Acad. Dr. Tenorio crecía académicamente siempre con el apoyo cariñoso e incondicional de su esposa, la familia Tenorio Trillo crecía en número, naciendo en 1961 su primera hija, Martha Lilia. A la vez fue nombrado encargado de la consulta externa del recién inaugurado Centro Médico Nacional del IMSS en el Hospital de Oncología, posteriormente fue cirujano adscrito de 1962 a 1975, al paso de los años, la familia aumentaba en número naciendo posteriormente Luis Francisco, Mauricio, Leonor, David y Mariana.

Ocupó la Jefatura del Servicio de Ginecología Oncológica, de 1975 hasta su jubilación del IMSS en julio de 1987.

Fue el Hospital de Oncología punto clave en el desarrollo profesional del Dr. Tenorio, ahí se forjó como cirujano hábil, con amplio criterio, con trato humano para los enfermos, pero a la vez que se proyectó académicamente como figura de reconocido prestigio nacional e internacional, todo gracias al amor al trabajo, disciplina, dedicación al estudio y la enseñanza, siempre apoyado e impulsado por su esposa, la Sra. Lilia Trillo de Tenorio.

Siempre recordó con cariño y fue emocionante escuchar con que vehemencia hablaba de su Hospital, de los pasos de visita, de las sesiones de clínica conjunta, de los difíciles casos quirúrgicos, de los trabajos académicos, entre otros.

Aquel Hospital de Oncología, que fuera iniciado por un grupo de médicos entusiastas y en su mayoría jóvenes, logró el prestigio y la proyección nacional e internacional gracias a su personal, esto hizo que el Acad. Dr. Tenorio tuviera la oportunidad de ser invitado como profesor a numerosos Cursos y Congresos Nacionales, así como en Centro y Sudamérica, alternando con las figuras más destacadas a nivel mundial en la Ginecología Oncológica.

En 1985 tras los sismos de septiembre, se cierra el Centro Médico, el Acad. Dr. Tenorio González junto con el Dr. Román Torres Trujillo preocupados por la atención de las enfermas con cáncer, y apoyados por el Dr. José Chávez Azuela, iniciaron los Servicios de Ginecología Oncológica y de Mama en el Hospital “Luis Castelazo Ayala” (Gineco 4 del IMSS), estableciendo los protocolos de manejo de los diferentes padecimiento, dichos Servicios hasta la fecha funcionan.

Al jubilarse del IMSS en 1987 fue invitado a colaborar en el Instituto Nacional de Perinatología, donde fundó el Servicio de Oncología y dada su trayectoria, después fungió como Director de dicho Instituto, durante el periodo comprendido entre diciembre de 1994 a julio de 1995.

En las actividades docentes fue profesor de un gran número de estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la UNAM, en el Curso de Introducción a la Clínica (1968-1973), así como formador de especialistas en su área como profesor del Curso de Residencia de Cirugía Oncológica en el Centro Médico Nacional del IMSS (1968-1986) y Curso de Residencia en Ginecología y Obstetricia de los Hospitales del IMSS (1972-1987).

En 1970 es invitado a participar como Socio Fundador del Hospital de México, sitio que le permitió desarrollar otra faceta de la vida del médico, como es la práctica privada de la medicina; aquí junto con los Dres. Román Torres Trujillo, Jorge Carranza García y Aureliano Moreno Torres formaron la Clínica de Oncología, participando también el Dr. Antonio Carrasquedo Torres, todos ellos amigos entre sí, uniéndolos lazos no solamente profesionales sino de origen y en algunos de ellos, una amistad que data desde la infancia como la del Dr. Román Torres, amistad que hasta su fallecimiento se cultivó.

Socio Fundador de la Asociación Médica del Hospital de México, ocupando el puesto de Presidente en la Mesa Directiva del periodo 1986-1987.

La inquietud académica del Acad. Dr. Tenorio, lo llevó a lograr ser miembro de la Academia Mexicana de Cirugía en 1980, en donde participó activamente en varias Mesas Directivas, llegando a ocupar la Presidencia de esta prestigiada Institución en 1994-1995.

Perteneció a ocho sociedades nacionales e internacionales de su especialidad, donde ocupó numerosos puestos en comisiones y Mesas Directivas. Fue miembro correspondiente de la Academia Peruana de Cirugía. Fue certificado por el Consejo Mexicano de Oncología y por el Consejo Mexicano de Cirugía General.

Participó en 88 simposios nacionales y ocho en el extranjero, 117 congresos nacionales y 24 extranjeros, fue expositor en 158 cursos nacionales y 14 en el extranjero, fue invitado a reuniones en la Secretaría de Salud para dictar las normas sobre problemas relevantes de salud en su especialidad.

Una de sus preocupaciones fue el de difundir el conocimiento y la experiencia, por lo que publicó 33 artículos en prestigiadas revistas nacionales e internacionales, participando como autor o colaborador; tiene un libro editado y participó con diez capítulos en diferentes libros. Formó parte del Comité Editorial de importantes revistas nacionales y extranjeras.

Su trayectoria profesional ha sido reconocida ampliamente en el ámbito nacional, por lo que participó como Vocal Titular del Consejo de Salubridad General de 1994-1995, Vocal de la Comisión Nacional de Bioética desde 1994 y Vocal de la Junta de Gobierno del Hospital General de México de 1995 a la fecha.

Como personaje recibió numerosas distinciones tanto a nivel nacional como en el extranjero, pero una tiene un especial significado para él, el ser reconocido por sus propios paisanos como “Zitacuarenses Distinguidos”, declarado por el Cabildo del Municipio de Zitácuaro, Michoacán, en 1994.

Su dedicación al trabajo no fue obstáculo para la educación y convivencia con sus hijos, a quienes junto con su esposa, siempre orientó predicando con el ejemplo de estudio y dedicación, ahora esto ha fructificado en los logros académicos de cada uno de ellos, quienes han llegado a destacar en sus propias carreras a nivel nacional y algunos a nivel internacional, esto llena de orgullo, satisfacción y tranquilidad del deber cumplido al Acad. Dr. Francisco Tenorio.

Por lo expuesto en esta breve reseña, he tratado de mostrar como un hombre decidido con convicción y siempre apoyado en su esposa, logró escalar las más altas cumbres académicas y asistenciales en su especialidad, supo cultivar estrechas amistades en el transcurso de su vida, pero lo más importante, trascendente es llevar por el camino del bien y la superación a una familia, que siempre fue el orgullo y mayor tesoro del Acad. Dr. Francisco Tenorio González.

Distinguido Acad. Dr. Francisco Tenorio González fue un privilegio para todos los que te conocimos, tratamos y admiramos el contar con tu don de gente, el liderazgo académico que siempre tuviste, el ser generoso con tus alumnos, gracias por haber contribuido a hacer una mejor medicina y Cirugía Oncológica mexicana, centro sudamericana, reconocemos tu labor como esposo ejemplar, padre amoroso y exigente, pero sobre todo solidario; esta corporación se honra al haberte acogido como distinguido académico y haber sido su máximo líder, que contribuyó con mucho al fortalecimiento de la misma.

Donde quiera que estés, te reiteramos nuestro respeto, cariño y agradecimiento.

#### **Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo**

Editor en Jefe Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)

*Correspondencia:* Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: (52-55) 5568 5013. *Correo electrónico:* ochoacarrillo@prodigy.net.mx