

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12, NÚM. 2, MARZO - ABRIL 2013

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Trascendencia del consentimiento bajo información en Oncología

ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfusión aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío

Estadísticas hospitalarias del Centro Estatal de Cancerología "Dr. Miguel Dorantes Mesa", Servicios de Salud de Veracruz, 2006-2010

Impacto en la secuencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma. Experiencia del Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Rol de c-Src y c-Abl en la capacidad de migración y metástasis en líneas celulares de cáncer de mama

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Insomnio en el paciente oncológico

Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión

Integración de la imagen en la patología mamaria

CASOS CLÍNICOS

Birt-Hogg-Dubé: cáncer hereditario renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Adenocarcinoma hepatoide gástrico con metástasis hepáticas como manifestación inicial. Reporte de caso





GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tesorera

Vocales

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

Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

Consejeros

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

Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca
Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

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

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

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



ELSEVIER

Editado por:

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

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Marzo - Abril 2013, Vol. 12, Núm. 2

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

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

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

DR. ENRIQUE 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

- Under consent transcendence oncology information 71

Mary Carmen Dubón-Peniche, et al.

ORIGINAL ARTICLES

- Isolated limb perfusion in non-resectable soft tissue sarcomas of the limbs: experience in *el Bajío* 73

Alberto Tavares-de la Paz, et al.

- Hospital statistics if the State Center of Cancer "Dr. Miguel Dorantes Mesa", Health Services of Veracruz, 2006-2010 81

Pedro Guillermo Coronel-Brizio, et al.

- Impact on the sequence of adjuvant therapy in medulloblastoma. Experience of the radiotherapy service of the Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez" 85

José Manuel García-Ramírez, et al.

- Role of c-Src and c-Abl in breast cancer cell migration and metastasis 92

Saúl Campos-Gómez, et al.

REVIEW ARTICLES

- Insomnia in cancer patients 101

Nataly Contreras-Mollinedo, et al.

CONTENIDO

EDITORIAL

- Trascendencia del consentimiento bajo información en Oncología 71

Mary Carmen Dubón-Peniche, et al.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Perfusión aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío 73

Alberto Tavares-de la Paz, et al.

- Estadísticas hospitalarias del Centro Estatal de Cancerología "Dr. Miguel Dorantes Mesa", Servicios de Salud de Veracruz, 2006-2010 81

Pedro Guillermo Coronel-Brizio, et al.

- Impacto en la secuencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma. Experiencia del Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" 85

José Manuel García-Ramírez, et al.

- Rol de c-Src y c-Abl en la capacidad de migración y metástasis en líneas celulares de cáncer de mama 92

Saúl Campos-Gómez, et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Insomnio en el paciente oncológico 101

Nataly Contreras-Mollinedo, et al.

Contents

Cognitive behavioral therapy effects in cancer patients: a review **108**
Oscar Galindo-Vázquez, et al.

Imagenology integration in the breast pathology **116**
Maria del Carmen Lara-Tamburrino, et al.

CLINICAL CASES

Birt-Hogg-Dubé: Hereditary kidney cancer. A case report and review of medical literature **124**
Jorge Enrique Monges-Jones, et al.

Gastric hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis as first manifestation. A case report **129**
Ricardo Díaz de León-Medina, et al.

Contenido

Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión **108**
Oscar Galindo-Vázquez, et al.

Integración de la imagen en la patología mamaria **116**
Maria del Carmen Lara-Tamburrino, et al.

CASOS CLÍNICOS

Birt-Hogg-Dubé: cáncer hereditario renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura **124**
Jorge Enrique Monges-Jones, et al.

Adenocarcinoma hepatoide gástrico con metástasis hepáticas como manifestación inicial. Reporte de caso **129**
Ricardo Díaz de León-Medina, et al.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**
www.elsevier.es



EDITORIAL

Trascendencia del consentimiento bajo información en Oncología

Under consent transcendence oncology information

La información médica es un derecho de los pacientes, forma parte importante de la atención y es un proceso en el cual se deben emprender las acciones necesarias, a fin de que los enfermos puedan participar activamente en la toma de decisiones.

Históricamente, en la llamada *atención paternalista*, el paciente estaba sujeto al criterio del médico, quien poseía toda la autoridad moral y los conocimientos suficientes para ordenarle lo que debía hacer con su salud, invocando el principio de beneficencia. Este arquetipo predominó largo tiempo, hasta el surgimiento del consentimiento informado, en donde la autonomía del paciente con relación a las decisiones médicas, adquirió gran importancia.

En la evolución de la relación médico-paciente, se ha desarrollado un modelo en el cual prevalece la autonomía combinada, coincidiendo en ello dos libertades: la prescriptiva, que tiene el profesional de la salud para optar entre las diversas alternativas reconocidas por la *lex artis* médica; y terapéutica, en la que el paciente tiene derecho a decidir libremente entre las opciones clínicas disponibles, después de recibir información, así como a consultar una segunda opinión.

Con el advenimiento en la actividad médica del consentimiento informado, el paciente tiene derecho a que el médico le brinde información sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. De igual forma, el paciente debe expresar su consentimiento por escrito, cuando acepte sujetarse con fines de diagnóstico o terapéuticos a procedimientos que impliquen riesgo, para lo cual previamente deberá ser informado de los beneficios, complicaciones o aspectos

negativos que pudieran presentarse a consecuencia del acto médico¹.

Puede entenderse al consentimiento informado, como el acto de decisión libre y voluntaria, realizado por una persona capaz, quien acepta las acciones diagnósticas o terapéuticas sugeridas por sus médicos, fundado en la comprensión de la información revelada respecto de los riesgos y beneficios que le pueden ocasionar².

Todo profesional de la salud está obligado a proporcionar al usuario y, en su caso, a sus familiares, tutor o representante legal, información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento correspondientes. El consentimiento debe presentarse por escrito en casos de intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores, y en general, en la aplicación de procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente³.

En ese sentido, las cartas de consentimiento bajo información son documentos escritos, signados por el paciente o su representante legal, o familiar más cercano en vínculo, mediante los cuales se acepta un procedimiento médico o quirúrgico con fines diagnósticos, terapéuticos, rehabilitatorios, paliativos o de investigación, una vez que se ha recibido información de los riesgos y beneficios esperados para el paciente⁴.

Cabe referir, que la firma del consentimiento informado no exime al médico de responsabilidad por mala práctica; sin embargo, su mala aplicación puede debilitar la defensa en una acusación sobre negligencia en un procedimiento, por lo demás defendible. En ese sentido, no se debe olvidar

* Autor para 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 (F. J. Ochoa-Carrillo).

que la mayor protección frente a litigios, consiste en una apropiada comunicación con los pacientes.

Si bien, se reconoce la capacidad del paciente para participar activamente en el proceso de atención médica, también existen ciertos límites, los cuales se encuentran establecidos para tutelar bienes, que dentro del orden jurídico mexicano, tienen mayor jerarquía que el de autonomía de la voluntad, como es el derecho a la vida. En efecto, el límite de la autonomía del paciente, lo constituye la *lex artis*.

Debe enfatizarse, que en el proceso de atención, el paciente debe observar las prescripciones diagnóstico-terapéuticas de los facultativos que le asisten, pues cuando sin causa razonable rechace o abandone el tratamiento, no podrá transferir su responsabilidad al médico.

Las cartas de consentimiento bajo información, formalizan la comunicación entre el médico y el paciente, creando una relación dialógica que permite al paciente, a través de un proceso racional, llegar a la decisión.

Para su existencia, el consentimiento informado considera 3 requisitos fundamentales, necesarios para que sea válido: libertad de decisión, explicación suficiente y capacidad para decidir.

El valor y la aplicabilidad de este enfoque en la medicina en general, y en la Oncología en particular, toma fuerza al ponerse de manifiesto la vigencia de los principios bioéticos fundamentales: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Brindar atención a pacientes cada vez más autónomos en sus decisiones y mejor informados, ha revolucionado positivamente la relación oncólogo-paciente.

La corresponsabilidad del enfermo, cada vez adquiere mayor importancia en el campo de la Oncología, y el consentimiento informado genera mayor interés, pero también puntos de controversia, pues esta especialidad enfrenta diversas dificultades relacionadas con la información y el empleo de diversos medios diagnóstico-terapéuticos, en los que se debe de considerar la autonomía de la voluntad, la confidencialidad de la información, así como la atención médica oportuna y en caso de urgencia.

En efecto, en la atención oncológica resulta indispensable el manejo multidisciplinario para la prevención, diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y no es infrecuente los cuidados del enfermo terminal, para ello se emplean diversos tipos de quimioterapia, hormonas, agentes biológicos, terapias dirigidas, variadas tecnologías de las que dispone la radioterapia, así como de los avances en cirugía y cuidados paliativos.

En esta atención, habitualmente se depositan las expectativas del enfermo y su familia, y se emplea tecnología, así como medicamentos que tienen numerosos e importantes efectos secundarios; sin dejar de mencionar,

las complicaciones y riesgos inherentes a los procedimientos quirúrgicos⁵.

El alto grado de complejidad en los procedimientos para la utilización de terapia antineoplásica y el número elevado de actuaciones sucesivas e interrelacionadas del personal que brinda la atención, exige comunicación efectiva, esto es desde el diagnóstico, indicaciones médicas, preparación y realización de los tratamientos, hasta el seguimiento del paciente⁶.

Así, en la medida en que el médico informe debidamente para obtener el consentimiento del paciente, estará cumpliendo con la legislación sanitaria en vigor, y adicionalmente realizará una parte fundamental de la atención, elevando la calidad del servicio y propiciando que la relación médico-paciente se fortalezca, en beneficio de ambas partes⁷.

Por lo expuesto, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), a través de su órgano de divulgación científica, la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), invita a la comunidad oncológica para que conozca la ley, reflexione respecto a ella, se ajuste a la misma y sea un estilo de vida profesional que se sume a su capacidad resolutoria de problemas médicos y con el humanismo que les caracteriza.

Referencias

1. Aguirre Gas H. La ética y la calidad de la atención médica. *Cirugía y Cirujanos* 2002;70(1).
2. CONAMED. Consentimiento Válidamente Informado. 4ª edición. México: Secretaría de Salud-CONAMED; 2011. p. 23.
3. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, Artículo 29.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico. México: Secretaría de Salud; 2012.
5. Jiménez N. La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. España: Real Academia Nacional de Farmacia; 2008.
6. Galindo Reyes N. Prevención y protocolo de urgencia ante la extravasación de quimioterapia antineoplásica por vías periféricas. México: Instituto Nacional de Cancerología; 2010. p. 7-16.
7. Dubón Peniche M. La importancia del expediente clínico y el consentimiento bajo información. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2010;53(1).

Mary Carmen Dubón-Peniche

Titular de la Sala Arbitral, Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), México D.F., México

Francisco Javier Ochoa-Carrillo*

Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Perfusión aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío

Alberto Tavares-de la Paz^{a,*}, Héctor Martínez-Said^b, Enrique Vaca-Pérez^c, Miguel Angel Guerrero-Ramos^d y Hiram Esparza-Pérez^e

^a División Piel, Partes Blandas, Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto., México

^b Jefatura Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^c División de Tumores Pélvicos, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto., México

^d Jefatura Hematooncología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto., México

^e Medicina Nuclear, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto., México

PALABRAS CLAVE

Sarcomas de partes blandas; Irresecable; Perfusión aislada de la extremidad; Factor de necrosis tumoral, Melfalán; México.

Resumen

Introducción: La amputación funcional o anatómica de una extremidad, no mejora la supervivencia de los pacientes con sarcomas de partes blandas (SPB) irresecables. La perfusión aislada de la extremidad (PAE) neoadyuvante, es una estrategia quirúrgica efectiva que previene una amputación en estos escenarios clínicos.

Objetivo: Describir la técnica quirúrgica y reportar la primera experiencia del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) con PAE, en pacientes con SPB irresecables de las extremidades. Mostrar la seguridad del procedimiento e informar la eficacia para preservar la extremidad.

Materiales y métodos: Análisis de un seguimiento prospectivo de los 8 primeros casos sometidos a PAE en una institución, desde junio del 2010 hasta marzo del 2012. Todos los pacientes eran candidatos a amputación de la extremidad. Los 8 pacientes se perfundieron con factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y melfalán a dosis estándar con hipertermia leve (38-39°C).

Resultados: Todos los pacientes tenían sarcomas de alto grado, con un tamaño promedio de 11.2 cm de diámetro (mínimo 6 cm, máximo 19 cm). Dos pacientes presentaban tumores recurrentes, 5 habían recibido diversos tipos de tratamiento y 7 casos tenían tumores multicompartimentales. Siete de 8 casos preservaron su extremidad, 2 casos presentaron recurrencia local, de los cuales sólo uno perdió la extremidad. No se presentaron toxicidades sistémicas severas, ninguna muerte y sin pérdida de la extremidad secundario al procedimiento.

* Autor para correspondencia: Loma del Sauz N° 105, Colonia Lomas del Campestre, C.P. 37150, León, Gto., México. Teléfono: (477) 717 0625. Celular: 477 128 1901. Correo electrónico: atavaresmd@yahoo.com (L. A. Tavares-de la Paz).

Conclusión: La PAEt/m es un procedimiento efectivo y seguro para preservar la extremidad de pacientes con SPB irresecables de las extremidades.

KEYWORDS

Soft tissue sarcomas;
Non-resectable; Isolated limb perfusion;
Tumor necrosis factor alpha; Melphalan;
Mexico.

Isolated limb perfusion in non-resectable soft tissue sarcomas of the limbs: experience in *el Bajío*

Abstract

Introduction: The functional or anatomic amputation of a limb, doesn't seem to improve the overall survival of patients with non-resectable soft tissue sarcomas (STS). Neoadjuvant isolated limb perfusion (ILP) is an effective surgical strategy that prevents an amputation in these clinical scenarios.

Objective: To describe the surgical technique and to inform the first experience with ILP in the *Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío* (HRAEB), in patients with non-resectable STS of the limbs. To show its effectiveness in preventing amputation, and the safety of the procedure.

Materials and methods: Analysis of a prospective follow up, of the first 8 perfused cases at one institution from June 2010 to March 2012. All the 8 cases were candidates for amputation. The 8 cases were perfused with Tumor Necrosis factor alpha (TNFa) and melphalan (m) at standard dosis, with mild hyperthermia (38-39°C).

Results: All patients had high grade sarcomas, and a mean tumoral size of 11.2 cm (6 cm minimum; 19 cm maximum), 2 patients had recurrent tumors, 5 patients had been treated with different modalities, and 7 patients had multifocal tumours. Seven out of 8 cases successfully preserved their limbs; 2 patients had a local recurrence with only one of them needing an amputation to achieve local control. None of the patients developed severe systemic toxicity, none of them lost their limb or died because of the ILP.

Conclusion: ILP with TNFa and melphalan is an effective and safe procedure to prevent an amputation in patients with non-resectable STS of the limbs.

Introducción

Los sarcomas avanzados de partes blandas de las extremidades son habitualmente tumores muy voluminosos, que se asocian con escenarios quirúrgicos muy complejos, en donde en muchas de las ocasiones, la única forma segura de obtener un adecuado control local es mediante una amputación o una cirugía radical que mutile funcionalmente la extremidad¹. Con el tiempo, hemos aprendido que una amputación anatómica o funcional, no se traduce en una mejor supervivencia²⁻¹⁵. Lo anterior ha impulsado la creación de diferentes estrategias para tratar de preservar la extremidad, como la perfusión aislada de la extremidad (PAE) con factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y melfalán¹⁶.

Con el advenimiento de TNFa a nuestro país, hemos realizado PAE con TNFa y melfalán (PAEtm), a pacientes con sarcomas de partes blandas (SPB) de las extremidades irresecables, en diferentes centros de referencia dentro del territorio nacional desde el 2010. En este trabajo, se presenta la primera experiencia con PAEtm en pacientes con sarcomas irresecables de las extremidades, en un Centro de Alta Especialidad de León, Gto., México.

El objetivo del presente trabajo es describir la técnica quirúrgica de la PAEtm y reportar la factibilidad para la realización del procedimiento, la seguridad del mismo, la morbilidad y mortalidad asociadas, así como las tasas de respuesta en los primeros 8 pacientes perfundidos, en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB).

Material y métodos

Trabajo observacional, prospectivo y descriptivo de 8 pacientes con SPB de las extremidades, que cumplían con la definición de irresecabilidad: 1) Tumor multicompartamental, y/o multifocal, 2) tumor con invasión vascular y nerviosa, 3) invasión articular, 4) recurrencia en una zona radiada previamente o, 5) invasión ósea, en quienes se realizó PAEtm, en el Servicio de Melanoma, Piel y Partes Blandas de Oncología del HRAEB, desde junio del 2010 hasta marzo del 2012. Así como reportar la efectividad para preservar la extremidad, la toxicidad del procedimiento y la factibilidad para realizarla.

La decisión de perfundir se tomó en sesiones multidisciplinarias, conformadas por cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas y un ortopedista oncólogo. Todos los pacientes fueron perfundidos con melfalán y TNFa a dosis convencionales¹⁶, no se administró ningún otro tratamiento en el lapso de tiempo entre la PAE y la resección del tumor residual.

Técnica quirúrgica de PAEtm

El aislamiento de la extremidad se logra mediante la disección y canulación de la arteria y vena principales de la extremidad, y ligando u ocluyendo con un *clamp* vascular los vasos colaterales. Para lograr un completo aislamiento de la extremidad, se coloca un torniquete con una venda de Esmarch en un sitio proximal de la extremidad; con esta

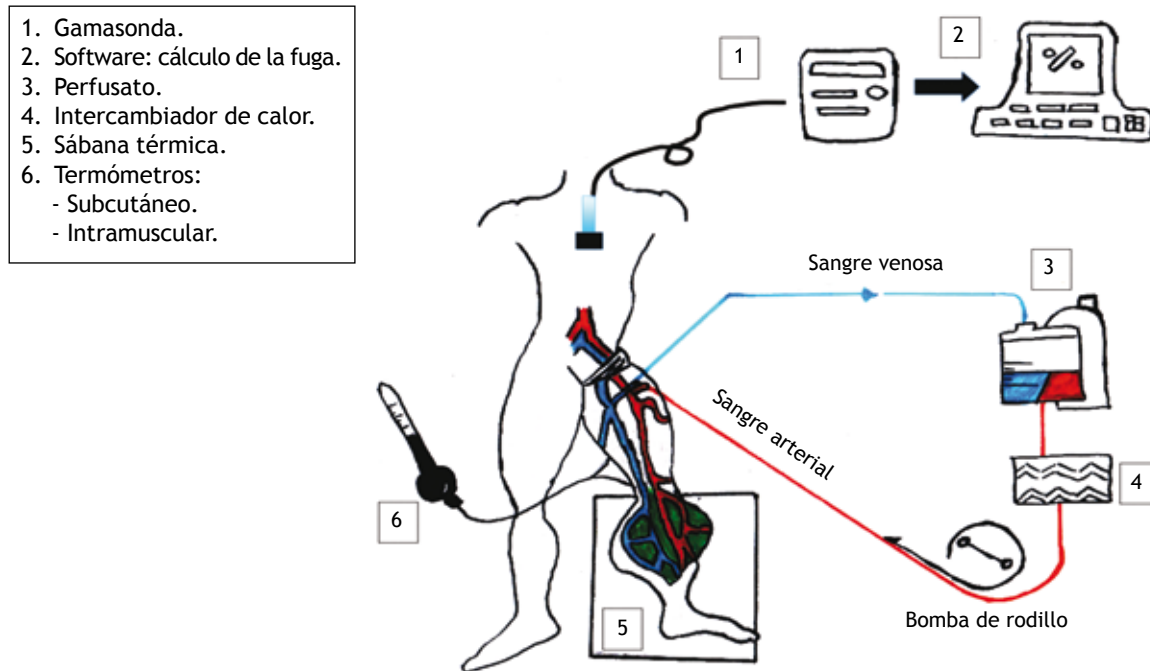


Figura 1 Esquema gráfico de la perfusión aislada de la extremidad.

técnica se previene la circulación colateral en los músculos, tejido subcutáneo y piel. Posterior a la heparinización del paciente y de la canulación de los vasos principales, la extremidad en cuestión es perfundida artificialmente mediante una bomba de circulación extracorpórea.

Medición de la fuga

La fuga hacia la circulación sistémica se monitoriza mediante la utilización de radiofármacos y una gamasonda, colocada a nivel precordial. Este método está basado en la medición de un gradiente de detección de radioactividad, entre el sistema de perfusión y la circulación sistémica. Esta variable es la más importante, ya que de su correcta y precisa medición dependerán los resultados, la viabilidad y la seguridad del procedimiento. Inicialmente se verifica que el volumen del perfusato se encuentre estable, que las condiciones del microambiente sean las adecuadas y que la extremidad haya alcanzado la temperatura óptima. Posteriormente, una dosis de pirofosfatos y Tc99 (con intervalo de tiempo de 20 minutos para su interacción) es inyectada a la circulación general, y una vez estabilizada la cuenta, es inyectada una dosis mayor de pirofosfatos y Tc99 al circuito de la extremidad artificialmente perfundida. La fuga sistémica es expresada cuantitativamente como un porcentaje, ya que el 100% de la fuga representa una distribución homogénea del isótopo en el cuerpo. En este modelo se asume que los volúmenes del circuito extracorpóreo y los de la circulación sistémica están en una relación de 1:5.

El flujo promedio es de 38-48 mL/min/L de tejido perfundido y por lo general, se mantienen flujos que van desde 150 cc/min hasta 750 cc/min, dependiendo el porcentaje de fuga durante la perfusión. Se logran temperaturas entre 38°C y 40°C con el uso de sábanas térmicas, y calentando la

solución perfundida con un intercambiador de calor. Las temperaturas tisulares se miden con la utilización de 2 termómetros, que se colocan en tejido celular subcutáneo y el músculo (fig. 1).

Fármacos y secuencia

El volumen de la extremidad a perfundir se debe calcular antes de iniciar el procedimiento. Esto puede realizarse utilizando el método de desplazamiento de agua, o mediante la fórmula geométrica para conocer el volumen de un cilindro.

Una vez estabilizada la cuenta registrada por la gamasonda, y con un porcentaje de fuga menor de 10%, se infunde el TNFa a una dosis estándar de 1 mg para la extremidad superior y de 2 mg para la extremidad inferior. Posterior a 30 minutos, se administra el melfalán al circuito a una dosis de 10 mg/mL (para extremidades inferiores) y de 13 mg/mL (para extremidades superiores) de volumen tisular perfundido, por 60 minutos. Al final de la perfusión, el líquido es drenado de la extremidad, el circuito es lavado con 2-3 litros de solución Hartman, se retiran el torniquete y las cánulas, y los vasos son reparados. Posterior a la restauración de la circulación normal de la extremidad, se revierte el efecto de la heparina con protamina a dosis convencionales.

Evaluación clínica de la respuesta y de la toxicidad

Posterior a la PAEtm, los pacientes fueron evaluados cada 2 semanas de forma clínica, en la semana 8 se realizó una resonancia magnética (RM) para documentar los cambios producidos por la PAEtm: cambios en el tamaño del tumor (disminución o aumento), cambio de las características por imagen del tumor (disminución o aumento de la intensidad de señal de la lesión) y/o aparición de nuevas lesiones (fig. 2).



Figura 2 Evaluación de la respuesta por resonancia magnética. A) Liposarcoma mixoide. Caso N° 2. B) Sarcoma sinovial monofásico. Caso N° 6.

La toxicidad regional se evaluó de acuerdo a la clasificación de Wieberdink y colaboradores^{17,18}.

La toxicidad sistémica (síndrome de sepsis, náusea, vómito, pancitopenia, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, elevación de enzimas hepáticas y toxicidad renal), fue evaluada y registrada de forma prospectiva desde el postoperatorio inmediato hasta la semana 8 posterior al procedimiento.

Resección local

Siempre que la respuesta a la PAETm permitió una resección, el paciente fue llevado a cirugía entre las semanas 8-12 posterior a la perfusión, definiendo resección con márgenes positivos (R1, o marginal) cuando se observaron células neoplásicas en el margen entintado, y resección con márgenes negativos (R0) a la ausencia de células neoplásicas en el mismo.

Evaluación histológica de la respuesta

Para la evaluación histológica, el espécimen quirúrgico fue seccionado a lo largo de planos longitudinales y transversales para calcular el promedio de necrosis y documentar la presencia de células neoplásicas viables dentro del tumor. El tejido sin identificación de núcleo fue considerado como necrótico o no viable. Una respuesta completa (RC) se definió como la ausencia absoluta de células neoplásicas viables; como muy buena respuesta, se definió a la presencia de necrosis en más del 90% del tumor; como respuesta parcial, si existía necrosis entre el 50% a 90%; y sin respuesta, si existía menos del 50% de necrosis.

Resultados

Los subtipos histológicos de los 8 casos fueron: sarcoma sinovial (casos 5, 6, 7 y 8), liposarcoma (casos 2 y 3),

Tabla 1 Características generales de los sujetos

CASO	EDAD	SEXO	EC	TRATAMIENTO PREVIO
1	78	Masc	T2b N0 M0	Resección x 2
2	46	Fem	T2b N0 M0	-
3	25	Masc	T2b N0 M1	Quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes
4	54	Masc	T2b N0 M0	-
5	27	Fem	T2b N0 M0	-
6	38	Masc	T2b N0 M0	Resecciones incompletas x 4 / Radioterapia adyuvante
7	36	Fem	T2b N0 M0	Resección incompleta y quimioterapia
8	23	Fem	T2b N0 M1	Quimioterapia neoadyuvante

EC: estado clínico.

sarcoma pleomorfo (caso 4) y leiomiomasarcoma (caso 1). Todos los tumores fueron clasificados como de alto grado, presentando un tamaño promedio de 10 cm (mínima de 6 cm, máxima de 19 cm). Siete de los 8 casos presentaban extensión multicompartamental (casos 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8); un caso presentó enfermedad multifocal exclusivamente y uno de ellos, enfermedad multifocal y multicompartamental (caso 4) (tablas 1 y 2).

De los 8 pacientes de esta serie, 5 habían sido tratados antes de ingresar a nuestra institución con diferentes estrategias: resecciones incompletas (casos 1, 6 y 7), un paciente con quimio y radioterapia neoadyuvante (caso 3), un paciente con múltiples resecciones previas además de radioterapia adyuvante (caso 6), y un paciente con quimioterapia neoadyuvante (caso 8). Dos pacientes se presentaron con enfermedad metastásica pulmonar al momento de su primera cita en el hospital: el caso 3 rechazó tratamiento quirúrgico posterior a la perfusión, y falleció a los 8 meses posterior a la PAETm, preservando su extremidad; el caso 8 preservó su extremidad y se encuentra vivo, en tratamiento sistémico paliativo (tablas 1 y 2).

Fuga del circuito a la circulación sistémica

Todos los pacientes fueron monitorizados con Tc99 y pirofosfatos, reportándose fugas promedio entre 1.1% (mínima) y 8% (máxima). En ninguno de los casos fue necesaria la interrupción del procedimiento por inestabilidad hemodinámica, o por presencia de fuga superiores al 10%.

Toxicidad regional

La toxicidad regional en todos los casos fue grado II, con un solo caso de toxicidad grado 4 (caso 2), quien requirió de desbridación en quirófano en 2 ocasiones, salvando su extremidad con curaciones y cuidado avanzado de heridas (tabla 3).

Toxicidad sistémica

Ninguno de nuestros pacientes presentó algún tipo de leucopenia, anemia o pancitopenia. Se detectó una muy leve elevación de bilirrubinas en el caso 8 (bilirrubina total de 3), que remitió a valores normales en las primeras 72 horas. No se reportaron elevación de transaminasas en ninguno de los casos. Todos nuestros pacientes cursaron el primer día

Tabla 2 Características del tumor

CASO	HISTOLOGÍA	GRADO	TAMAÑO (cm)	LOCALIZACIÓN	M-F	M-C
1	Leiomiomasarcoma	Alto	8	Brazo	Si	No
2	Liposarcoma mixoide	Alto	12	Pierna	No	Si
3	Liposarcoma desdiferenciado	Alto	18	Muslo	No	Si
4	S. Pleomorfo	Alto	12	Brazo	Si	Si
5	S. Sinovial monofásico	Alto	8	Pierna	No	Si
6	S. Sinovial bifásico	Alto	6	Mano	No	Si
7	S. Sinovial monofásico	Alto	7	Rodilla	No	Si
8	S. Sinovial bifásico	Alto	19	Muslo	No	Si

M-F: multifocal; M-C: multicompartamental.

Tabla 3 Toxicidad sistémica y regional

CASO	TOXICIDAD SISTÉMICA	TOXICIDAD REGIONAL
1	Leve hipotensión transitoria	II
2	Leve hipotensión transitoria	IV
3	Leve hipotensión transitoria	II
4	Nula	II
5	Leve hipotensión transitoria	II
6	Nula	II
7	Nula	II
8	Leve hipotensión transitoria Náusea y vómito leves < 48 horas Elevación transitoria de bilirrubinas < 72 horas	II

La hipotensión leve respondió a líquidos y dosis bajas de aminos. Resolución en < 12 horas.

Toxicidad regional gradificada de acuerdo a Wieberdink. El caso N° 2: NO perdió la extremidad. Dos intervenciones quirúrgicas para curación.

El caso N° 3: Elevación de bilirrubinas totales a 3 mg/dL. Resolución en 48 horas.

posquirúrgico dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos, manejados con resucitación hídrica y ocasionalmente con el uso de un vasopresor que se discontinuó dentro de las primeras 12 horas del postoperatorio. Se detectó náusea y vómito leve en el caso 8, que remitieron espontáneamente a las 48 horas del procedimiento. Ninguno de nuestros pacientes presentó fiebre en el postoperatorio inmediato. No se reportó ninguna muerte por el procedimiento (tabla 3).

Respuesta y preservación de extremidad

Todos los pacientes excepto el caso 4, preservaron su extremidad. Todos presentaron alguna respuesta objetiva tanto por imagen como por patología (respuesta promedio de 82.5%); encontrando respuestas patológicas completas en 2 casos (casos 5 y 8) (tabla 4).

Recurrencia local y sistémica

A 21 meses de seguimiento se han documentado hasta este momento a 2 pacientes con recurrencia local posterior a la resección: casos 1 y 4. El caso 1 presentó una muy pequeña recurrencia local en la piel de la herida a los 16 meses de la perfusión, que fue controlada con una resección con márgenes negativos y actualmente, se encuentra libre de enfermedad. El caso 4 presentó una recurrencia multifocal muy voluminosa e irresecable a los 8 meses, además de progresión pulmonar bilateral, necesitando de una amputación por presencia de dolor neuropático secundario a compresión nerviosa por el tumor; actualmente, se encuentra vivo en quimioterapia paliativa. Dos pacientes han progresado de forma sistémica en el lapso de 21 meses (casos 4 y 2). El caso 2 respondió muy bien a quimioterapia sistémica, y

pudo rescatarse con cirugía de la enfermedad residual en el mediastino; actualmente, se encuentra en vigilancia (tabla 4).

Discusión

Los sarcomas avanzados de partes blandas de las extremidades son en una gran proporción, tumores muy voluminosos donde no es posible realizar una resección con márgenes negativos sin afectar seriamente la función (mutilación funcional), o son tumores que por su extensión (multifocal o multicompartamental), resulta prácticamente imposible preservar la extremidad¹. En estos escenarios, la realización de una amputación anatómica o funcional, no ha mostrado mejorar la supervivencia (mortalidad del 60%)²⁻¹⁵.

Este reporte presenta los primeros resultados con el uso de una novedosa estrategia para preservar la extremidad en un grupo muy selecto de pacientes que presentan tumores muy avanzados, con escenarios quirúrgicos muy complejos, en donde la única opción para control local es la amputación.

Este reporte confirma la efectividad de la PAEt/m para preservar las extremidades de pacientes con sarcomas irresecables (solo un caso perdió su extremidad), logrando un muy aceptable control local a 21 meses (tabla 3); resultados muy similares a los reportados por los centros de mayor experiencia: en Holanda (Eggermont), Suiza (Lejeune) y el Instituto Tumori en Milán (grupo italiano), en donde se reporta la preservación de la extremidad en el 81%, 86% y 83%, respectivamente^{16,19,20}.

La ausencia de toxicidad sistémica severa es gracias al estricto control y monitorización de la fuga, con el uso de radiofármacos y la gamasonda durante el procedimiento. Los leves cambios en la presión arterial y la presencia de náusea y vómito controlables, están en concordancia con lo reportado por otros de estudios, que avalan la seguridad del procedimiento²¹⁻²³. En esta serie, el caso 8 fue el único que presentó evidencia clínica de toxicidad sistémica, aunque esta fue muy leve. Durante la perfusión se reportaron fugas menores al 2%, lo que nos hace suponer que probablemente esta toxicidad fue secundaria a un lavado insuficiente del circuito al final de procedimiento, justo antes de restablecer la circulación normal de la extremidad.

La progresión sistémica se reportó en 2 casos, y es en cierta medida esperado por los diversos factores de mal pronóstico para enfermedad a distancia presente en esta población de estudio (tumores con un tamaño promedio de 11.2 cm, profundos y de alto grado)^{24,25}. Hasta el momento del análisis, estos resultados se encuentran en concordancia con lo reportado por otros trabajos, donde la mayoría de las progresiones sistémicas se presentan en los primeros 12 meses posteriores al tratamiento^{16,19}.

El uso de radioterapia adyuvante posterior a la resección del tumor residual secundario a perfusión aislada es un tema controversial, y se ha optado por diferentes conductas en diferentes centros de la Unión Europea. Nosotros basamos nuestra decisión de no ofrecer radioterapia tomando como base los hallazgos de Eggermont, quien demostró (con y sin radioterapia) una misma eficacia en el control local, si la respuesta patológica es superior a 50% y los márgenes de resección son negativos^{16,26}. En nuestra serie, todos los pacientes presentaron respuestas superiores al 50% y en todos

Tabla 4 Respuesta histopatológica y evolución

CASO	% NECROSIS	PRESERVÓ EXTREMIDAD	RECURRENCIA LOCAL	RECURRENCIA SISTÉMICA
1	80	SI	SI	NO
2	75	SI	NO	SI
3	-	SI	-	-
4	65	NO	SI	SI
5	100	SI	NO	NO
6	75	SI	NO	NO
7	100	SI	NO	NO
8	85	SI	NO	-

Caso N° 3: Perfusión aislada con fines paliativos. El paciente rechazó cirugía del tumor residual. Finado por enfermedad metastásica pulmonar.

Casos N° 3 y 8: Ya tenían enfermedad sistémica desde el inicio.

fue posible proporcionar una resección con márgenes negativos, razón por la cual se decidió omitir el uso de radioterapia adyuvante.

Existen otras alternativas de neoadyuvancia además de la PAEt/m, como la quimioterapia neoadyuvante con hipertermia regional. En el estudio europeo fase III, mostró de forma contundente, mejorar las respuestas globales y el control local, al compararla con la quimioterapia sola²⁷. Sin embargo se desconoce el total de pacientes con tumores irresecables desde el inicio; se reportan respuestas completas del 3% (evaluadas por imagen), no hay ninguna respuesta patológica completa y falta seguimiento a largo plazo. Otra potencial estrategia es el uso de quimio-radioterapia neoadyuvante, en donde se han reportado respuestas objetivas que van hasta el 70% a 80% con respuestas patológicas completas del 15% a 30%^{28,29}. Sin embargo, cerca del 80% a 90% de la población estudiada con esta modalidad de tratamiento tenía tumores primarios y sin antecedentes de tratamientos previos, no se reporta la presencia de tumores multifocales y no se tiene registro del porcentaje de pacientes con tumores irresecables desde el inicio, además de que podría ser un tratamiento en exceso tóxico, con muy poco apego a el tratamiento. Kraybill reporta una toxicidad letal del 5%, y sólo el 56% del grupo completó el tratamiento²⁹.

En nuestra serie, sólo un caso presentó una toxicidad que potencialmente ponía en riesgo su extremidad (caso 2). El resto de los pacientes presentó una toxicidad leve, que también está en relación con lo reportado en otros estudios: toxicidad grado I-II, en el > 90% de los casos^{15,16,18,19}.

En estos primeros 8 casos, se puede observar una mejor evolución en aquellos pacientes que presentaron una respuesta patológica completa. Sin embargo, el pequeño número de pacientes y el corto seguimiento no permiten arrojar ninguna conclusión.

Conclusiones

La PAEt/m es un procedimiento efectivo, seguro y viable, que permite salvar las extremidades de un grupo muy selecto de pacientes con sarcomas irresecables de partes blandas

de las extremidades, que son candidatos a una amputación. Siempre que sea necesaria la realización de una amputación para controlar localmente a un SPB de las extremidades, se deberá de considerar a la perfusión aislada con TNFa y mel-falán.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Williard WC, Collin CF, Casper ES. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:389-396.
- Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer* 1975;35:1478-1483.
- Shiu MH, Castro EB, Hadju SI, et al. Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg* 1975;182:597.
- Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM. Surgery and post-operative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas in adults. *Am J Roengenol Ther Nucl Med* 1975;123:123-129.
- Rosemberg SA, Tepper JE, Glatstein EJ. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305-315.
- Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, et al. Amputation for extremity soft issue sarcoma does not increase overall survival: a retrospective cohort study. *European J Surgical Oncol* 2012;1-6.
- Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, et al. Surgical margin, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian sarcoma group register. *Eur J Cancer* 2000;36:710-716.

8. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: Improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21 (14):2719-2125.
9. O Sullivan B, Wylie J, Catton C, et al. The local management of soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:328-348.
10. Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, et al. Acute and Long Term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991;21.
11. Pisters P, Leung DHY, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679.
12. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992;10:1317-1329.
13. Stojadinovic A, Jaques DP, Leung DH, et al. Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremity: Indication and outcome. *Ann Surg Oncol* 2001;8:509-518.
14. Wiliard WC, Hajdu SI, Casper ES, et al. Comparison of amputation with limb sparing operations for adult soft tissue sarcomas of the extremity. *Ann Surg* 1992;215:269-275.
15. Lejeune PFJ, Pujol N, Lienard D, et al. Limb Salvage by neoadjuvant isolated limb perfusion with TNFa and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:669-678.
16. Eggermont A, van Geel AN, Burger JWA, et al. Long Term Results of Tumor Necrosis Factor and Melphalan- based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011;29:30:4036-4044.
17. Vrouenraets BC, Klaase JM, Kroon BB, et al. Long Term morbidity after regional isolated perfusion with melphalan of the limbs. The influence of acute regional toxic reactions. *Arch Surg* 1995;130:43-47.
18. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, et al. Dosimetry in isolated perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1992;18:905-910.
19. Cherix S. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non resectable soft tissue sarcomas: long term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J Surg Oncol* 2008;98:148-155.
20. Pennachioli E. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):553-559.
21. Eggermont A. Absence of severe systemic toxicity after leakage-controlled isolated limb perfusion with tumor necrosis factor- α and melphalan. *Ann Surg Oncol* 1999;6(4):405-412.
22. Daryanani D, Komder R, Ter Veen J, et al. Continuous leakage measurement during hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2001;8:566-572.
23. van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers DA, et al. Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131-labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor α and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2002;9:355-363.
24. Pisters P WT, Leung D HY, Woodruff J, et al. Analysis of Prognostic Factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-1689.
25. O'Sullivan B, Pisters PWT. Staging and prognostic factor evaluation in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:333-353.
26. Deroose Jan P, Eggermont A. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):321-327.
27. Issels RD. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11:561-570.
28. Eilber C, Rosen G, Eckhardt J, et al. Treatment induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-3209.
29. Kraybill WG. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body Wall: Radiation Therapy Oncology group trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24(4):619-625.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Estadísticas hospitalarias del Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”, Servicios de Salud de Veracruz, 2006-2010

Pedro Guillermo Coronel-Brizio^{a,b,*}, Edna Andrade-Pinos^b, Erasmo Altamirano-Jiacome^c,
Dennise Leticia Staufert-Gutiérrez^c, Claudia Serine Pestaña-Fonseca^c y Perla X. Hernández-Hernández^c

^a Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver., México

^b Servicio de Oncología, Centro Estatal de Cancerología (CECAN) “Dr. Miguel Dorantes Mesa, Veracruz, Ver., México

^c Semestre de la Facultad de Medicina-Xalapa, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México

PALABRAS CLAVE

Radioterapia; Quimioterapia; Neoplasia; Cáncer; México.

Resumen

Introducción: Finalizando la década de 1990, el Instituto Nacional de Cancerología se dio a la tarea de integrar y formar los Centros Estatales de Cancerología que había en ese entonces en el país por parte de la Secretaría de Salud, y encontraron que alrededor de una docena se dedicaba al tratamiento del cáncer, pero su estructura orgánica variaba de un hospital oncológico a un departamento dentro del mismo.

Objetivo: Presentar las estadísticas de la población que acudió al Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa” dependiente de los Servicios de Salud de Veracruz, durante el periodo 2006-2010. Todos los resultados se basan en el diagnóstico histopatológico de cáncer.

Material y método: La información da el diagnóstico topográfico, nivel socioeconómico, número de consultas ofrecidas, cirugías realizadas, sesiones de radioterapia y número de quimioterapias, las principales neoplasias malignas en los diferentes sexos y estadística por especialidad, número de análisis de laboratorio y radiodiagnóstico.

Resultados: El grupo etario más frecuente fue entre 30-49 años, seguido de más de 60 y de cerca por el grupo de 50-59. Las enfermedades con mayor frecuencia consultadas en hombres fueron: leucemias, linfomas, cáncer testicular, neoplasia maligna del aparato digestivo, pulmón, próstata y tumor de hueso y cartilago. En mujeres sigue predominando el cáncer de cuello uterino, mama, leucemia, linfomas, cáncer de ovario y endometrio. Más del 70% de casos acuden a las instituciones cuando la enfermedad está avanzada, por lo tanto se utilizan más recursos para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento, recuperación y rehabilitación.

* Autor para correspondencia: Av. Ávila Camacho N° 290, Colonia Centro, C.P. 91000, Xalapa, Ver., México. Teléfono/Fax: 228 815 0039. Correos electrónicos: pcoronel@xal.megared.net.mx, gcoronel@uv.mx (P. G. Coronel-Brizio).

KEYWORDS

Radiotherapy; Chemotherapy; Malignancy; Cancer; Mexico.

Hospital statistics if the State Center of Cancer "Dr. Miguel Dorantes Mesa", Health Services of Veracruz, 2006-2010

Abstract

Introduction: Ending the 1990's, the National Cancer Institute was given the task of integrating and forming State Cancer Centers had at the time in the country by the *Secretaría de Salud*, and found that about a dozen are devoted Cancer treatment, but its organizational structure varied from a cancer hospital departments within it.

Objective: Present statistics of the population who attended the *Centro Estatal de Cancerología "Dr. Miguel Dorantes Mesa"* dependent of *Servicios de Salud de Veracruz* during 2006-2010. All results are based on the histopathological diagnosis of cancer.

Materials and methods: The information provides the topographic diagnosis, socioeconomic status, number of consultations offered, surgeries, radiation treatments and chemotherapy number, major malignancies in different sexes and statistics by specialty, number of laboratory and Radiology.

Result: The group was the most frequent 30-49 years, followed by more than 60 closely by the 50-59 group. The most common diseases in men were consulted: leukemias, lymphomas, testicular cancer, gastrointestinal malignancy, lung, and prostate tumor of bone and cartilage. In women still prevalent cervical cancer, mammary gland, leukemia, lymphoma, ovary and endometrium. Over 70% of cases come to the institutions when the disease is advanced, so more resources are used for diagnosis, treatment, monitoring, recovery and rehabilitation.

Introducción

A finales de la década de 1990, el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) se dio a la tarea de integrar y formar los Centros Estatales de Cancerología que habían en ese entonces en el país por parte de la Secretaría de Salud, y encontraron que alrededor de una docena se dedicaba al tratamiento del cáncer, pero su estructura orgánica variaba de un hospital oncológico a un departamentos dentro del mismo. Por lo anterior, se solicitó a los diferentes Centros Estatales a presentar sus estadísticas, para llevar un directorio de los servicios que se prestaba y la capacidad resolutive en los diferentes estados¹.

En el estado de Veracruz, en la ciudad de Xalapa, capital del estado, se construyó un hospital de alta especialidad dedicado exclusivamente al tratamiento de las enfermedades malignas, inaugurado el 29 de noviembre del 2004², con 80 camas censables, 4 quirófanos, acelerador lineal y Unidad de Cobaltoterapia, simulador, imagenología con tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), medicina nuclear, terapia intensiva, paliativa y las especialidades de Oncología Médica, Cirugía Oncológica, Radiooncología, Oncopediatría y especialidades de apoyo como Medicina Interna, Intensiva, Ginecología, Cirugía Endoscópica, Algología y Tanatología.

La Secretaría de Salud Federal reportó en el año 2006, el fallecimiento de 81,704 mujeres y 63,440 hombres por cáncer, de los cuales 20 de cada 100 egresos fueron de cáncer de mama, 13 por cáncer de cuello uterino y 12 por leucemias en la mujer, mientras que en el sexo masculino, 19 de cada 100 egresos se debieron a leucemias, 8 por cáncer de próstata y 6 de tráquea, bronquios y pulmón.

En el año 2007 se registraron 514,420 defunciones, 55.5% fueron hombres y 44.6% en el sexo femenino; de las cuales, los tumores malignos ocuparon el tercer lugar entre las principales causas de muerte en el país con 68,815 casos

(13.4%), sólo por debajo de las enfermedades cardiovasculares, endocrinas, nutricionales y metabólicas³. Por lo anterior, se ha notado que el cáncer se ha incrementado, especialmente en las mujeres en el periodo 1998 a 2007.

Importante hacer notar que, más del 60% de enfermos que acuden a las instituciones de salud afectados por esta enfermedad se encuentran en estadios avanzados, lo que repercute en la curación, sobrevida, calidad de vida, rehabilitación y aspectos no menos importantes como el económico, familiar y su integración a la sociedad⁴.

Por considerarse un problema de salud pública, es de vital importancia contar con una estadística de cada centro que atiende esta enfermedad, para dimensionar en cada estado el impacto que tiene esta patología crónico-degenerativa y así poder tomar medidas de acuerdo a las estadísticas presentadas.

El objetivo del presente trabajo es exponer las estadísticas de la población que acudió al Centro Estatal de Cancerología (CECAN) "Dr. Miguel Dorantes Mesa", dependiente de los Servicios de Salud de Veracruz, durante el periodo 2006-2010. Todos los resultados se basan en el diagnóstico histopatológico de cáncer⁵.

Material y método

La fuente de información fue el Departamento de Registros Médicos del CECAN, del primero de enero 2006 al 31 de diciembre del 2010. La presente información nos da el diagnóstico topográfico, nivel socioeconómico, número de consultas ofrecidas, cirugías realizadas, sesiones de radioterapia y número de quimioterapias, las principales neoplasias malignas en los diferentes sexos y estadística por especialidad, número de análisis de laboratorio y rayos X. En el presente trabajo, se hacen notar en el número total de consultas^{6,7}.

Tabla 1 Morbilidad 2006-2010

Morbilidad mujeres	Morbilidad hombres
Cáncer de cuello uterino	Leucemia/Linfoma
Cáncer de mama	Cáncer testicular
Leucemia/Linfoma	Cáncer del aparato digestivo
Cáncer de ovario	Cáncer de pulmón
Cáncer de endometrio	Cáncer de próstata

Tabla 2 Radioterapia

Padecimientos tratados en radioterapia
Cáncer de cuello uterino
Cáncer de mama
Cáncer de próstata
Leucemia
Endometrio
Recto

Resultados

El número total de consultas (primera vez y subsecuentes) ofrecidas durante estos 5 años fue de 190,864 pacientes, con un incremento de consultas durante este periodo del 16.7%, correspondiendo el 65.3% a mujeres y 34.7% a hombres. Por cada consulta de primera vez, se brindaron 3.7 subsecuentes.

En estos 5 años, el grupo etario más frecuente que presentó esta patología fue entre 30-49 años, en segundo lugar se encuentran los pacientes de más de 60 años, seguidos de cerca por el grupo de 50-59 años. Las enfermedades en orden de frecuencia consultadas en hombres fueron: leucemias, linfomas, cáncer testicular, neoplasia maligna del aparato digestivo, pulmón, próstata y tumor de hueso y cartilago. En mujeres sigue predominando el cáncer de cuello uterino, mama, leucemia, linfomas, cáncer de ovario y endometrio (tabla 1). Más del 70% de casos acuden a las instituciones cuando la enfermedad está avanzada, por lo tanto se utilizan más recursos para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento, recuperación y rehabilitación.

En este lapso de tiempo evaluado, se egresaron de los diferentes servicios 12,757, con promedio anual de 2,551 enfermos, con índice de ocupación general de 65.2%, presentando los meses de julio, agosto y septiembre, el mayor porcentaje de ocupación, así como diciembre y enero, el menor. Se realizaron 8,688 cirugías oncológicas (en su gran mayoría histerectomía en sus diferentes tipos y de la glándula mamaria). El Servicio con mayor número de internamientos fue Cirugía Oncológica, seguido de Oncología Médica.

El Servicio de Radiooncología ofreció 106,449 sesiones de radioterapia y 833 braquiterapia de baja tasa de dosis. Aunque cuenta el hospital con braquiterapia de alta tasa de dosis, el material radioactivo es caro y en pocas pacientes se utilizó esta modalidad, ya que las pacientes que atiende este hospital son catalogadas (> 90%) por trabajo social con la cuota más baja o la exención total de la cuenta, por lo cual es difícil la compra constante de este material radioactivo. También es importante anotar que, no todos los equipos de radioterapia estuvieron trabajando a su máxima capacidad, debido a que estuvieron fuera de servicio en diferentes épocas durante estos 5 años; nunca trabajaron a su máxima capacidad debido a falta de pólizas de mantenimiento o problemas mayores, que impidieron su normal funcionamiento.

Los padecimientos más frecuentes tratados en las unidades tanto de cobalto 60 como en el acelerador lineal fueron: cáncer de cuello uterino, mama, próstata, leucemia, cáncer de endometrio y recto, entre otros (tabla 2).

La Oncología Médica y Pediátrica reportó durante estos 5 años: 4,284 aplicaciones de quimioterapia intrahospitalarias y 21,898 externas, estando las leucemias y linfomas en primer lugar, seguida de tumores de células germinales.

El laboratorio de análisis clínicos procesó 483,421 estudios, lo que representó un 2.5 de estudios por paciente⁸, y en el banco de sangre se utilizaron 20,901 unidades de derivados sanguíneos.

Referente a radiodiagnóstico, se realizaron 23,700 estudios, 9,910 ultrasonidos, 8,606 TC y 6,949 mastografías; la RM estaba en instalación. Medicina nuclear hizo 1,987 estudios de gammagrafía.

Los estudios procesados de anatomía patológica anualmente fueron de 5,979 y 201,393 estudios citológicos, en estos años evaluados.

Finalmente, el número de defunciones ocurridas durante el quinquenio evaluado es de 397, con una mortalidad bruta de 3.17%. Las enfermedades más frecuentes son el cáncer de cuello uterino, mama, leucemias, cáncer de ovario, aparato digestivo y pulmón (tabla 3).

Discusión

Todos sabemos el alto costo que tienen las terapias para combatir el cáncer, que ni los pacientes o familiares pueden cubrir el costo tan alto que representa, aún en instituciones asistenciales como la nuestra. No nada más nos enfocamos a la enfermedad física, sino que una parte importante en su rehabilitación es la mental, con apoyo tanatológico y psicológico para intentar su integración a su familia y la sociedad.

El advenimiento de los "gastos catastróficos" ha aliviado en cierta medida este problema que día a día crece, y se convierte en un problema de salud mundial. El Seguro Popular ha quitado una presión económica importante a las instituciones que atienden a población abierta, es decir sin ningún tipo de seguridad social, ya que ha dedicado recursos económicos a estas pacientes con cáncer de cuello uterino, mama y también en el cáncer infanto-juvenil durante el diagnóstico, seguimiento y recaídas que son frecuentes de esta enfermedad. Esperamos que en poco tiempo se agreguen más enfermedades oncológicas para aliviar la economía y angustia, que causan en el paciente el alto costo y en las instituciones que los atienden.

Tabla 3 Mortalidad 2006-2010**397 Defunciones**

Cáncer de cuello uterino
Cáncer de mama
Leucemia
Cáncer de ovario
Cáncer del aparato digestivo
Pulmón
Mortalidad bruta: 3.17%

El invaluable apoyo que dio y ha seguido dando el Instituto Nacional de Cancerología a los Centros oncológicos del país, se ha visto fortalecido por la construcción de nuevos hospitales dedicados única y exclusivamente al tratamiento del cáncer, tal es el caso de este hospital que recibe a pacientes proveniente de estados vecinos.

Es importante que cada centro oncológico del país presente sus estadísticas para tener un panorama claro de la población abierta que atiende, los lugares de mayor incidencia, la identificación de los factores de riesgo para la prevención, asistencia e investigación y claro está, poder estructurar un presupuesto acorde con su realidad y así hacer frente a esta enfermedad, además de paliar en lo posible la falla en la atención por falta de medicamento, personal médico y paramédico, o por estar fuera de servicio los equipos indispensables para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Como se aprecia en las estadísticas presentadas, se puede pensar en la subutilización de recursos, ocupación etc., pero se debe notar que se trata de una institución de reciente formación, por lo que más del 80% del recurso humano con que cuenta actualmente es de nuevo ingreso y alta especialización. Su valioso apoyo se ha destacado en la

obtención por parte del Seguro Popular de todos los “gastos catastróficos”, que se ofrecen para el cáncer en el adulto e infante-juvenil, además de ser uno de los contados hospitales de alta especialidad dedicados a esta enfermedad, en ser certificados por el Consejo Nacional de Salubridad.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Consultado el 08 de abril de 2013. <http://www.cecancer.gov.mx/acerca-del-cecancer/>
2. Lic. Miguel Alemán Velasco. Sexto Informe de Gobierno. 1998-2004.
3. Barrera-Franco JL. Epidemiología del cáncer en el estado de México. Gobierno del estado de México: Centro Oncológico IS-SEMYN; 2008.
4. La Cumbre Mundial contra el Cáncer para el Nuevo Milenio celebrada en París, Francia. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI) y Organización Mundial de la Salud; 2007.
5. Consultado el 08 de abril de 2013. <http://www.incan.salud.gob.mx/contenido/acerca-de/historia.html>
6. Mohar A, Frías-Mendivil, Suchil-Bernal L, et al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública de México 1997;(39):1-6.
7. Salmerón-Castro J, Franco-Marina F, Salazar-Martínez E, et al. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. Salud Pública de México 1997;(39):266-282.
8. Guzmán RC, Ortiz RJ, Álvarez GM. Rescate del método clínico: impacto e importancia para el laboratorio clínico. Revista de Ciencias Médicas La Habana 2002;9(1):1-7.



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto en la secuencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma. Experiencia del Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

José Manuel García-Ramírez^{a,*}, Marlene Serrano-Rufino^a, Heynar de Jesús Pérez-Villanueva^b, Laura Martha Asúnsolo-Núñez^b, Noé Trinidad Hernández^b y Gonzalo Cruz-Flores^b

^a Residencia de Alta Especialidad en Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

^b Servicio de Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Meduloblastoma; Radioterapia cráneo espinal; Quimioterapia; México.

Resumen

Introducción: El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo derivado de meduloblastos indiferenciados, localizados en la capa granular externa del cerebelo. Dentro de los tumores de la fosa posterior, es el segundo tumor más común después del astrocitoma pilocítico, con un pico de incidencia a los 4 años. El tratamiento es multimodal, iniciando con cirugía y estratificando los casos en bajo y alto riesgo. La secuencia de la terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia es variable en cada institución. La tendencia actual con mejores resultados es la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate de médula ósea, así como la reducción de dosis de radioterapia.

Objetivo: Reportar la experiencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma, y describir el impacto pronóstico de su secuencia de aplicación en nuestro medio.

Material y métodos: Entre enero de 2005 a diciembre de 2010 se recabaron 21 casos, 8 de bajo riesgo y 13 de alto riesgo. Todos los pacientes fueron tratados con teleterapia conformal en un acelerador lineal monoenergético de rayos X de 6MV, con sistema de planeación eclipse versión 7.3. Los medicamentos de quimioterapia utilizados fueron vincristina, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y etopósido. El tratamiento de quimioterapia y radioterapia se estratificó de acuerdo a los grupos de bajo y alto riesgo. Para la representación de sobrevida total se utilizó el método de Kaplan-Meier. El impacto de los factores pronósticos se obtuvo con la prueba de rangos logarítmicos.

* Autor para correspondencia: San Luis Potosí N° 75, Interior 104, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06700, México D.F., México. Teléfono: (55) 6303 7564. Celular: (55) 2502 5439. Correo electrónico: neurojoma@hotmail.com (J. M. García-Ramírez).

Resultados: Para los casos de bajo riesgo, el promedio de seguimiento fue de 38.8 meses, la sobrevida global a 3 y 5 años fue de 75%, se documentó un caso de progresión a nivel de C7 y hasta T3. En los casos de alto riesgo, el promedio de seguimiento fue de 32.1 meses, la sobrevida global a 3 y 5 años fue de 53% y 38%, respectivamente. Se documentó un caso de recurrencia local a fosa posterior, y 2 casos con persistencia de la enfermedad. Posterior al acto quirúrgico, los factores pronósticos asociados con mejor sobrevida fueron tumor residual menor a 1.5 cm² ($p=0.05$), etapa T2 ($p=0.05$) y más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante ($p=0.03$). Aunque la dosis de radioterapia a neuroeje de 23.4Gy, no se asoció con mayor riesgo de falla locorregional, no tuvo significancia estadística ($p=0.06$).

Conclusiones: Para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, la fase de tratamiento con radioterapia que incluye escalamiento de dosis a neuroeje, fosa posterior y lecho quirúrgico, es segura y eficaz, sin comprometer la sobrevida global ni el riesgo de falla local. Para los casos de alto riesgo aquellos que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante, tuvieron mejor sobrevida global.

KEYWORDS

Medulloblastoma;
Craniospinal radiotherapy;
Chemotherapy;
Mexico.

Impact on the sequence of adjuvant therapy in medulloblastoma. Experience of the radiotherapy service of the Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez"

Abstract

Introduction: Medulloblastoma is a primitive neuroectodermal tumor derived from undifferentiated medulloblasts located in the layer granular external of the cerebellum. Within tumors of the posterior fossa, it is the second most common tumor after pilocytic astrocytoma with incidence peaking at age 4. The treatment is multimodal, starting with surgery and stratify patients into low and high risk. The sequence of adjuvant therapy with chemotherapy and radiation therapy is variable in each institution. The current trend with better results is the use of high dose chemotherapy with bone marrow rescue, as well as the reduction of doses of radiotherapy. **Objective:** To report the experience of adjuvant therapy in medulloblastoma and describe the impact forecast of its sequence application.

Material and methods: From January 2005 to December of 2010 were gathered 21 cases, 8 low-risk and 13 high-risk. All patients were treated with conformal teletherapy in a monoenergetic linear accelerator x-ray 6MV with eclipse version 7.3 planning system. Used chemotherapy drugs were vincristine, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin, and etoposide. The treatment of chemotherapy and radiotherapy are stratified according to the low and high risk groups. The method of Kaplan and Meier was used for representation of overall survival. The impact of the prognostic factors was obtained with the logarithmic range test.

Results: For the low-risk cases, follow-up averaged 38.8 months, overall survival at 3 and 5 years was 75%, one case of progression at the level of C7 and T3 was documented. In cases of high risk the follow-up averaged 32.1 months, overall survival at 3 and 5 years was 53% and 38%. Documented one case of posterior fossa local recurrence and 2 cases with persistence of the disease. After the surgery, the factors associated with better survival were less than 1.5 cm² residual tumor ($p=0.05$), stage T2 ($p=0.05$) and more than 3 cycles of chemotherapy as first adjuvant modality ($p=0.03$). Although the dose of neuroaxis radiotherapy to 23.4Gy was not associated with increased risk of locoregional failure, did not have statistical significance ($p=0.06$). **Conclusions:** In cases of low-risk medulloblastoma, the phase of radiotherapy treatment which includes escalation of dose to neuroaxis, posterior fossa and surgical bed, is safe and effective, without compromising overall survival and the risk of local failure. In the case of high risk those who managed to get more than 3 cycles of chemotherapy as first modality adjuvant had better overall survival.

Introducción

El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo derivado de meduloblastos indiferenciados localizados en la capa granular externa del cerebelo, o bien del centro germinal ubicado en el techo del cuarto ventrículo¹⁻⁴.

Dentro de los tumores de la fosa posterior, es el segundo tumor más común después del astrocitoma pilocítico, tiene un pico de incidencia a los 4 años, representa el 16.8% en edad de 0 a 14 años y 6.7% de 15 a 19 años⁵⁻⁷.

Se asocia con diseminación a líquido cefalorraquídeo y siembras en espacio subaracnoideo en 14% a 43%, los principales sitios de falla local son la fosa posterior 31% y región supratentorial 24%.

La diseminación extraneural se reporta en un 4% a 14%, los sitios más afectados son: hueso (84%), médula ósea (27%), ganglios linfáticos (15%), pulmón (6%) e hígado (5%)⁸⁻¹⁰.

Para su clasificación se utiliza el sistema clínico quirúrgico de Chang, y se catalogan de forma general como casos de bajo riesgo y alto riesgo¹¹⁻¹⁴.

El tratamiento es multimodal, iniciando con cirugía bajo la intención de lograr la resección completa. La secuencia de la terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia varía para cada grupo de riesgo; la tendencia actual es la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate de médula ósea, así como la reducción de dosis de radioterapia.

La presente revisión es un estudio retrospectivo acerca de las modalidades de tratamiento utilizadas en nuestro medio, y su impacto pronóstico de su secuencia de aplicación.

Objetivos primarios

- Reportar la experiencia de tratamiento en meduloblastoma en el Servicio de Radioterapia, del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Describir la sobrevida total con las diferentes modalidades de tratamiento en meduloblastoma tratados en nuestro Hospital.

Objetivos secundarios

Reportar con estadística descriptiva los conceptos oncológicos generales en esta patología.

- Identificar los factores pronósticos relacionados con menor sobrevida total y aumento de riesgo de falla locorreccional.

Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, con diseño factorial para evaluar los tipos de tratamiento neoadyuvante y adyuvante en pacientes con diagnóstico de meduloblastoma.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo dentro de la unidad hospitalaria.
 - Estudios de diagnóstico y extensión completos.
 - Seguimiento mínimo de 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico e inicio de tratamiento fuera de la unidad hospitalaria.
- Seguimiento inadecuado.

Tabla 1 Estratificación por grupos de riesgo

Factores	Bajo riesgo	Alto riesgo
Extensión de la enfermedad	Líquido cefalorraquídeo negativo Resonancia magnética de médula espinal normal	Líquido cefalorraquídeo positivo Resonancia magnética de médula espinal positiva
Tumor residual	< 1.5 cm ²	> 1.5 cm ²
Edad al diagnóstico	> 3 años	< 3 años

Entre enero de 2005 y diciembre de 2010, se recabaron 21 expedientes de pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en el Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Procedimientos diagnósticos y estadificación

Los estudios iniciales de extensión incluyen historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio de rutina, gammagrafía renal, filtración o depuración de creatinina de 24 horas, serie ósea metastásica, ultrasonido hepático, muestra de líquido cefalorraquídeo, biopsia de médula ósea, tomografía axial computada (TAC) de cráneo, resonancia magnética (RM) de cráneo y neuroeje, audiometría, ecocardiograma y pruebas de función tiroidea. El sistema de estadificación utilizado es de Chang et al., el cual incluye factores de edad, extensión local, tumor residual y metástasis; en base a los datos obtenidos los pacientes se estratifican en dos grupos: los de bajo riesgo y los de alto riesgo (tabla 1).

Tratamiento quirúrgico

Es recomendable la resección quirúrgica completa como tratamiento inicial, la colocación de sistema de drenaje de derivación ventricular se realizó de acuerdo al contexto clínico de cada paciente. La extensión de la cirugía se valoró con estudio de TAC a las 24 a 72 horas del postoperatorio.

Tratamiento con radioterapia

El equipo para tratamiento es un acelerador lineal monoenergético con modalidad de rayos X de 6MV, con sistema de planeación eclipse versión 7.3. El tratamiento con teleterapia se estratificó de acuerdo a los grupos de riesgo.

- Inmovilización, localización y simulación
 - Niños menores de 5 años, requieren anestesia. Posición en decúbito dorsal, en colchón al alto vacío, con máscara termoplástica y marcas radiopacas central y laterales.
 - Niños mayores de 5 años, no requieren anestesia. Posición en decúbito ventral, en colchón al alto vacío, con rampa prona, máscara termoplástica y marcas radiopacas central y laterales.
 - Se realiza estudio de TAC en 2 series. Primera serie: neuroeje, de tipo simple, con cortes de 5 mm. Segunda serie: cráneo, con medio de contraste intravenoso, con cortes de 3 mm. Se complementa con RM de cráneo en sus múltiples secuencias, con cortes de 3 mm.

Tabla 2 Características generales

Parámetros	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)	Total
Género			
Masculino	4 (19)	7 (33.4)	11
Femenino	4 (19)	6 (28.6)	10
Edad			
< 3 años	0	1 (4.8)	1
> 3 años	8 (38.1)	12 (57.1)	20
Histología			
Clásico	6 (28.6)	9 (42.8)	15
Desmoplásico	1 (4.8)	4 (19)	5
Anaplásico	1 (4.8)	0	1
Etapas T			
T1	2 (9.5)	0	2
T2	4 (19)	7 (33.3)	11
T3a	1 (4.8)	4 (19)	5
T3b	1 (4.8)	2 (9.5)	3
Etapas M			
M0	8 (38.1)	5 (23.8)	13
M1/2	0	1 (4.8)	1
M3	0	7 (33.3)	7
Tumor residual			
< 1.5 cm ²	8 (38.1)	4 (19)	12
> 1.5 cm ²	0	9 (42.8)	9
Total	8 (38.1)	13 (61.9)	21

Los estudios de TAC y RM de cráneo se fusionan para realizar la planeación de tratamiento.

- Volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo

Cráneo: encéfalo, tercio posterior de globos oculares, retina, nervios ópticos y médula espinal cervical hasta nivel de segunda y tercera vértebra cervical.

Neuroeje: encéfalo, médula espinal y saco dural.

Fosa posterior: límite superior, tienda del cerebelo; límite anterior, apófisis clinoides, clivus; límite posterior, inion; límite inferior, en agujero occipital.

GTV: tumor residual, definido en RM ponderada en T1 con gadolinio.

CTV: lecho quirúrgico, definido en RM ponderada en T1 con gadolinio. GTV + 0.3-0.5 cm.

PTV: CTV más margen de 0.5-1 cm.

Órganos de riesgo: cristalinos, ojos, nervios ópticos, quiasma óptico, cócleas, lóbulos temporales, hipófisis, tallo cerebral, glándula tiroides.

- Dosis y fraccionamiento

Casos de bajo riesgo: 3 fases de teleterapia. La primera fase: neuroeje a dosis de 23.4 a 36Gy; segunda fase: incremento a fosa posterior de 12.6 a 19.8Gy; y tercera fase: incremento a lecho quirúrgico o tumor residual de 12.6 a 19.8Gy.

Casos de alto riesgo: 2 fases de teleterapia. Primera fase: neuroeje de 23.4 a 36Gy; segunda fase: incremento a fosa

posterior a dosis de 18 a 25.9Gy; incremento a sitios metastásicos en neuroeje de 14 a 14.4Gy.

Tratamiento con quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia también se adaptó de acuerdo al grupo de riesgo, este es recomendado dentro de los primeros 28 días posteriores del acto quirúrgico.

Las dosis de tratamiento con quimioterapia se mencionan a continuación:

Dosis de quimioterapia

Vincristina (Vcr): 1.5 mg/m² (dosis máxima 2 mg), intravenoso directo. Días 0, 7, 14 de cada curso.

Cisplatino (CDDP): 75 mg/m², infusión en 6 horas. Día 0.

Ciclofosfamida (CFA): 1,000 mg/m², infusión en 60 minutos. Días 21 y 22 de cada curso.

Ifosfamida (IFO): 800 mg/m², diario por 5 días.

Carboplatino (Cbp): 350 mg/m², infusión para 60 minutos. Día 1 de cada ciclo.

Etopósido (Vp16): 100 mg/m², infusión en 60 minutos. Diario por 5 días.

Vigilancia

El esquema de vigilancia se realiza con RM cerebral y de neuroeje, anual por 2 años, después sólo por razón clínica necesaria.

Primer año, mensual por 12 meses.

Segundo año, cada 3 meses.

Tercer año, cada 4 meses.

Cuarto año, cada 6 meses.

Quinto año, por una ocasión y alta.

Análisis estadístico

La sobrevida total se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última valoración o fallecimiento de paciente por cualquier causa.

Para la representación de sobrevida total se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las curvas de sobrevida se compararon en grupos con análisis univariado, con la prueba de rangos logarítmicos para los diferentes factores pronósticos.

Resultados

Características generales y estadificación

El total de población lo constituyen 21 pacientes, del género masculino 11 casos (52.4%) y del género femenino 10 casos (47.6%); la edad media al diagnóstico fue de 95 meses (7.9 años), con rango de 30 a 180 meses (2.5 a 15 años). Las características generales se mencionan en la tabla 2.

Cirugía

Todos los pacientes fueron llevados a cirugía, se documentaron 4 casos en hemisferios cerebelosos y 17 casos en línea media (vermis cerebeloso).

Tratamiento con radioterapia

Ya citado en apartado de dosis y fraccionamiento.

Tabla 3 Características de tratamiento

Parámetros	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)	Total
Secuencia de tratamiento adyuvante			
RT-QT	6 (28.6)	0	6
QT-RT-QT	0	6 (28.6)	6
QT-RQ/QT-QT	0	4 (19)	4
RT/QT-QT	1 (4.8)	1 (4.8)	2
RT sola	1 (4.8)	2 (9.6)	3
Total	8 (38.1)	13 (61.9)	21

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Tratamiento con quimioterapia

En los casos de bajo riesgo, sólo un paciente recibió quimioterapia y radioterapia concomitante a base de CFA, Cbp y Vp16. En 7 casos se otorgaron de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de consolidación (6 casos con Cbp y Vp16, un caso con CFA, Cbp y Vp16), en un caso no se otorgó quimioterapia (múltiples infecciones).

Para el grupo de alto riesgo, sólo 10 casos recibieron quimioterapia como primera modalidad adyuvante (CFA, Cbp, Vp16=7; IFO, Cbp, Vp16=1; Cbp, Vp16=2) con 1 a 4 ciclos; en 4 casos se otorgó concomitancia (Cbp, Vp16) y 10 casos lograron concluir con quimioterapia de mantenimiento de 3 a 10 ciclos (CFA, Cbp, Vp16=6; Cbp, Vp16=3; IFO, Cbp, Vp16=1).

Las características de tratamiento se mencionan en la tabla 3.

Meduloblastoma de bajo riesgo

Para el grupo de bajo riesgo, se obtuvo un total de 8 casos, el promedio de seguimiento fue de 38.8 meses (rango de 12 a 76 meses).

Al momento actual se encontraron 6 pacientes vivos sin actividad tumoral, un paciente con pérdida de seguimiento sin actividad tumoral a los 12 meses.

Se documentó un caso de progresión a nivel de C7 y hasta T3 a los 16 meses de iniciado el protocolo de vigilancia, para un total de 12.5%. La sobrevida global a 3 y 5 años fue de 75%.

La dosis a neuroeje de 23.4Gy no se asoció con mayor riesgo de falla locorregional ($p=0.06$).

Meduloblastoma de alto riesgo

Para el grupo de alto riesgo, se obtuvo un total de 13 casos, el promedio de seguimiento fue de 32.1 meses (rango de 8 a 60 meses).

Al momento actual se encontraron 5 pacientes vivos sin actividad tumoral, 5 pacientes con pérdida de seguimiento sin actividad tumoral.

Se documentó un caso de recurrencia local a fosa posterior a los 6 meses de iniciado el protocolo de vigilancia, para un total de 7.6%. Finalmente, 2 casos con persistencia de la enfermedad (9.5%) con seguimiento de 8 y 18 meses, respectivamente. Los pacientes que recibieron más de 5 ciclos de quimioterapia de consolidación tuvieron menor riesgo de falla local ($p=0.01$). Y la sobrevida global a 3 y 5 años fue de 53% y 38%, respectivamente.

Tabla 4 Factores pronósticos en sobrevida total

Parámetros	Sobrevida total a 5 años	p
Tumor residual		
< 1.5 cm ²	75%	0.05
> 1.5 cm ²	26%	
Etapas T		
T2	43%	0.05
T3	34%	
Estado de neuroeje		
M0	40%	0.2
M2/3	12%	
Ciclos de quimioterapia adyuvante posquirúrgica		
< 3	17%	0.03
> 3	50%	
Ciclos de quimioterapia adyuvante de consolidación		
< 5	17%	0.1
> 5	75%	

Los factores pronósticos más importantes en relación a sobrevida global se mencionan en la tabla 4.

Discusión

La presente revisión logra abarcar 21 casos con diagnóstico de meduloblastoma, la edad media al diagnóstico en nuestra población fue de 95 meses (7.9 años), el tipo histológico más común fue el de tipo clásico con 15 casos (71.4%), no hay predominio de género.

No fue posible definir cuál es la mejor secuencia de tratamiento para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, ya que en nuestro hospital la tendencia es cirugía seguido de radioterapia y quimioterapia, documentando sobrevida total a 6.3 años de 75%, resultados similares a los reportados en la literatura médica mundial¹⁵⁻²¹.

Sin embargo, los mejores resultados se logran con dosis altas de quimioterapia, rescate de médula ósea y dosis bajas de teleterapia. En un estudio mixto de Gajjar et al. para los casos de riesgo estándar, se otorga radioterapia a neuroeje 23.4Gy, fosa posterior 36Gy, incremento a lecho quirúrgico o tumor primario 55.8Gy. Posterior a 6 semanas se otorga 4 ciclos de altas dosis de quimioterapia (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina), seguido de rescate de médula ósea, la sobrevida total a 5 años de 85%²².

De igual forma, Merchant T et al. demostró que las dosis de radioterapia a neuroeje 23.4Gy, FP 36Gy y sitio primario 55.8Gy con inicio de quimioterapia 6 semanas posterior a teleterapia, con 4 ciclos de altas dosis de ciclofosfamida, cisplatino y vincristina, cada ciclo seguido de rescate de células progenitoras, logra sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 83% e incidencia de falla a fosa posterior 4.9%²³.

Para los casos de meduloblastoma de alto riesgo la secuencia de tratamiento en nuestro hospital es cirugía seguido de quimioterapia, radioterapia y quimioterapia adyuvante, los porcentajes de sobrevida total a 3 y 5 años

son de 53 y 38%, resultados equiparables a varios estudios multicéntricos²⁴⁻³⁴.

También para este grupo los mejores resultados se logran con dosis altas de quimioterapia, rescate de médula ósea y teleterapia adaptada a factores pronósticos.

En el estudio mixto de Gajjar et al. ya citado, los casos de alto riesgo reciben dosis radioterapia a neuroeje con M1 de 36Gy, para M2-3 de 39.6Gy, incremento a lecho quirúrgico 55.8Gy. Posterior a 6 semanas, se otorgan 4 ciclos de altas dosis de quimioterapia (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina), seguido de rescate de médula ósea, con sobrevida total a 5 años de 70%.

El análisis de los factores pronósticos para el grupo de alto riesgo demostró que, aquellos con mejor sobrevida son los casos con tumor residual menor 1.5 cm² ($p=0.05$) y etapa T2 ($p=0.05$), datos similares a los ya reportados en la literatura médica³⁵⁻⁵⁰.

Es importante mencionar que posterior al acto quirúrgico, aquellos pacientes que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante tuvieron mejor sobrevida ($p=0.03$).

El último parámetro analizado fue el número de ciclos de quimioterapia de consolidación, los pacientes que lograron recibir más de 5 ciclos tuvieron menor riesgo de falla local ($p=0.01$), aunque sin lograr impacto en la sobrevida total.

Conclusiones

Para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, la fase de tratamiento con radioterapia que incluye escalamiento de dosis a neuroeje, fosa posterior y lecho quirúrgico, es segura y eficaz, sin comprometer la sobrevida global ni el riesgo de falla local, sin embargo es necesario mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo. A pesar que los casos de alto riesgo tienen un pronóstico desfavorable, en nuestro estudio, aquellos que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante tuvieron mejor sobrevida global, el uso de teleterapia conformal con dosis adaptada a factores pronósticos permite buen control locorregional, así como optimizar las condiciones clínicas del paciente para su continuidad de tratamiento. En un futuro será necesario implementar dosis altas de quimioterapia, con rescate de médula ósea para mejorar los resultados terapéuticos.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Dios, por brindarme el don de vivir, conocer, elegir y aprender.

A mis padres y a mis hermanos, por su apoyo incondicional, por brindarme la fortaleza cotidiana para cumplir mis sueños...les agradezco infinitamente.

A mi profesor titular el Dr. Heynar de Jesús Pérez Villanueva por la oportunidad de realizar el curso, por su tolerancia y paciencia, por su calidez humanitaria y su amplia cultura que comparte cada día.

A la Dra. Laura Asúnsolo por compartir sus conocimientos y su experiencia.

A mi compañera de alta especialidad, Dra. Marlene Serrano por su actitud inquisitiva en el proyecto académico.

A los Físicos Noé y Gonzalo, por la mejor disposición de enseñar y compartir.

Al maravilloso equipo de trabajo, Lili, Eugenia, Benjamín, Edgar... por enseñarme que el trabajo en equipo es el éxito.

Al Hospital Infantil de México por ser el hogar de mi formación profesional, a los niños, porque a pesar de su dolor siempre comparten su respuesta con una sonrisa.

Referencias

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 772-788.
2. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D. Embryonal Tumors. Pediatric Central Nervous System Tumors. 2nd edition. USA: Springer; 2010. p. 89-104.
3. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 53-63.
4. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th edition. USA: Elsevier; 2011. p. 647-662.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007;114:97-109.
6. McManamy CS, Pears J, Weston CL, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastoma defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. Brain pathology 2007;17:151-164.
7. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, et al. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. Acta Neuropathologica 2006;112:5-12.
8. Tarbell NJ, Friedman H, Kepner J, et al. Outcome for children with high stage medulloblastoma: Results of the pediatric oncology group 9031. Int J of Radiation Oncology Biol Phys 2000;48(Suppl):179.
9. Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. Cancer 1981;48:2296-2309.
10. Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, et al. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. Int J of Radiation Oncology Biol Phys 1997;37(3):523-529.
11. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. Radiology 1969;93:80-87.
12. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of disease risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic and molecular variables. J Clin Oncology 2011;29:1400-1407.
13. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. J Clin Oncology 2011;29:1408-1414.
14. Rieken S, Gaiser T, Mohr A, et al. Outcome and prognostic factors of desmoplastic medulloblastoma treated within a multidisciplinary treatment concept. BMC Cancer 2010;10:450.
15. Von Hoff K, Hinkes B, Denlein F, et al. Long term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicentre trial HIT 91. European J Cancer 2009;45:1209-1217.

16. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;xx: 1-7.
17. Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, et al. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumors patients. *Neurosurgery* 1987;21:638-644.
18. Spunberg JJ, Chang CH, Goldman M, et al. Quality of long term survival following irradiation for intracranial tumors in children under the age of two. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1981;7:727-736.
19. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial hit '91. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;46(2):269-279.
20. Bourden VO, Kalifa C, Gentet JC, et al. Standard risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced dose craniospinal radiation therapy: A French society of pediatric oncology study. *J Clin Oncol* 2005;23:4726-4734.
21. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2402-4208.
22. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk adapted craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy and stem cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long term results from a prospective, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2006;7:813-820.
23. Merchant T, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;70(3):782-787.
24. Suc E, Kalifa C, Brauner R, et al. Brain tumors under the age of three: the price of survival: a retrospective study of 20 long term survivors. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;106:93-98.
25. Duffner PK, Horowitz ME, Krischner JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
26. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
27. Rutkowski S, Gerber NU, VonHoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-Oncology* 2009;11:201-210.
28. Von Bueren AO, VonHoff K, Pietsch T, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro-Oncology* 2011;13(6):669-679.
29. Geyer JR, Spotso R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A report from the children's cancer group. *J Clin Oncol* 2005;23:7621-7631.
30. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580.
31. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependimoma in children under 3 years: Results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 2010;46:120-133.
32. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of paediatric oncology (SIOP) and the german society of paediatric oncology (GPO). *Med Pediatr Oncol* 1995;2:166-178.
33. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-734.
34. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastoma in children above the age of 3 years: A SFOP study. *Eur J Cancer* 2006;42:3004-3014.
35. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: An international Meta-analysis. *J Clin Oncology* 2010;28:4961-4968.
36. Gilbertson RJ, Jaros E, Perry RH, et al. Mitotic Index: a new prognostic factor for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 1997;33(4):609-615.
37. Haberler C, Slavic I, Czech T, et al. Histopathological prognostic factors in medulloblastoma: high expression of surviving is related to unfavourable outcome. *Eur J Cancer* 2006;42:2996-3003.
38. Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. *Child Nerv Syst* 1998;14:256-262.
39. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):431-436.
40. Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, et al. Clinical and molecular stratifications of disease risk in medulloblastoma. *British J Cancer* 2001;85(5):705-712.
41. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the children's cancer group 921 randomized phase III trial. *J Clin Oncology* 1999;17:832-845.
42. Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA, et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47(3):573-584.
43. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;78(1):72-78.
44. Albright A, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the children's cancer group. *Neurosurgery* 1996;38(2):265-271.
45. Kombogiorgias D, Sgouros S, Walsh AR, et al. Outcome of children with posterior fossa medulloblastoma: a single institution experience over the decade 1994-2003. *Child Nerv Syst* 2007;23(4):399-405.
46. Roettinger EM. Influence of quality of radiotherapy on prognosis of medulloblastoma. *Radiotherapy Oncol* 1991;18(Suppl. 24):S11.
47. Carrie C, Alapetite C, Mere L, et al. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicenter study: The contribution of radiotherapy technique to tumor relapse. The French Medulloblastoma Group. *Radiother Oncol* 1992;24:77-81.
48. Miralbel R, Fitzgerald TJ, Laurie F, et al. Radiotherapy in pediatric medulloblastoma: quality assessment of pediatric oncology group trial 9031. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006;64(5):1325-1330.
49. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE 2nd, et al. 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery* 2004;55(6):1280-1288.
50. Hartsell WF, Gajjar A, Heideman RL, et al. Patterns of failure in children with medulloblastoma: effects of preirradiation chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;39(1):15-24.



ARTÍCULO ORIGINAL

Rol de c-Src y c-Abl en la capacidad de migración y metástasis en líneas celulares de cáncer de mama

Saúl Campos-Gómez^{a,*}, Marlid Cruz-Ramos^a, José Esparza-López^b, Eucario León-Rodríguez^a, Karim Dip-Borunda^a, Alejandro Zentella-Dehesa^b y María de Jesús Ibarra-Sánchez^b

^a Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), México D.F., México

^b Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Metástasis; Migración
celular; c-Src; c-Abl;
México.

Resumen

Introducción: El receptor HER2 miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se encuentra sobreexpresado en el 25% de los tumores de mama, confiriéndoles una biología más agresiva; de forma similar se ha observado que c-Src se encuentra sobreexpresado en tumores sólidos como el cáncer de mama, en correlación a la sobreexpresión de ErbB2, sugiriendo que participa en la vía de señalización río abajo del receptor de HER2, pudiendo tener un rol en la progresión neoplásica a través de incrementar la migración celular. Trabajos previos han sugerido la participación de c-Abl en la señalización de ErbB2, y en la modulación de la migración en células tumorales. Nuestra hipótesis fue que c-Src participa en la señalización río abajo de HER2, previo a la activación de c-Abl y que ejerce su acción promoviendo la migración celular.

Material y métodos: Se realizaron ensayos de estimulación con factor de crecimiento epidérmico (EGF) e inhibidores de cinasas, inmunoblot y mortalidad celular.

Resultados: Nuestros resultados sugieren que c-Src participa en la señalización río abajo de HER2, previo a la activación de c-Abl modulando migración celular, a través de una vía distinta a AKT y MAPKS. Además, inhibidores de c-Src median su fosforilación y activación río abajo de c-Abl, inhibiendo la migración celular.

Discusión: Nuestro trabajo ofrece una vía de señalización para HER2 no descrita, donde participan c-Src y c-Abl, teniendo como desenlace un incremento en migración celular, confiriendo al tumor una biología más agresiva. El inhibir la migración celular y por lo tanto, la progresión y diseminación del tumor, ofrece un campo terapéutico exitoso en el tratamiento del cáncer de mama.

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga N° 15, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 1400, México D.F., México. Teléfono: 5573 5263. Celular: (044 55) 27557562. Correo electrónico: saulcampos@gmail.com (S. Campos-Gómez).

KEYWORDS

Breast cancer; Metastasis; Cell migration; c-Src; c-Abl; Mexico.

Role of c-Src and c-Abl in breast cancer cell migration and metastasis**Abstract**

Introduction: The HER2 receptor member of the epidermal growth factor (EGF) receptor family are overexpressed in 25% of human breast cancers conferring a more aggressive biology. Similarly c-Src is overexpressed in solid tumors like breast cancer, in correlation with ErbB2, suggesting it plays a role in downstream receptor signaling and cellular migration. Previous studies have suggested that c-Abl is activated downstream HER2 receptor in breast cancer cells cell migration. We hypothesize that c-Src and c-Abl are activated downstream HER2 signaling and increasing migration activity in human breast cancer cells.

Material and methods: The effects of EGF stimuli and kinases inhibitors were evaluated using assay to measure migration. Western blotting was used to monitor its effects on cell signaling.

Results: Our results suggests that c-Src is activated downstream signaling of HER2 before activation of c-Abl, increasing cellular migration, through a different signaling pathway than AKT and MAPKS and its downstream targets.

Discussion: Our study describes a new signaling pathway downstream HER2 receptor where c-Src and c-Abl are implicated and have a key role on migration for breast cancer cells. These data suggest that inhibitors targeted against c-Src or c-Abl kinases could potentially be useful in preventing breast cancer progression.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial, y la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Cerca de 40,000 mujeres mueren cada año por esta enfermedad¹. En México, la tasa de defunciones por cáncer de mama es de 13.4% según estadísticas del INEGI reportadas en el 2011, afectando principalmente a mujeres en la 6° década de la vida, con una tasa de defunciones de 42.7% (INEGI 2010). A partir del 2006, la mortalidad por esta enfermedad en México, supera la del cáncer cervicouterino como principal causa de muerte por tumores malignos².

En países desarrollados el cáncer de mama se diagnostica en su mayoría en etapas tempranas o localizadas, sólo el 5% sigue diagnosticándose en etapas avanzadas. En países en desarrollo los programas de detección oportuna no son de suficiente cobertura, y el mayor porcentaje de esta enfermedad se diagnostica en estadios avanzados. Según datos de Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el 48% de las detecciones ocurre en etapas III y IV³. Según datos del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) sólo el 23% de las mujeres en estadio avanzado, estarán vivas a 5 años.

La mayoría de las muertes por cáncer son resultado de metástasis de células tumorales a órganos distantes, más que por el tumor primario. La habilidad de tumores derivados de epitelio a progresar y metastatizar, correlaciona con su habilidad a migrar y capacidad para degradar la matriz extracelular. Por este motivo, se ha estudiado la activación de cinasas y factores de crecimiento involucrados en estos eventos⁴.

El receptor ErbB (también conocido como HER) se expresa en varios tejidos de origen epitelial, mesenquimal y neuronal, en los cuales están involucrados en el control de diversos procesos biológicos como proliferación diferenciación, migración y apoptosis. La sobreexpresión ha sido documentada con muchos tipos de cáncer y asociada a un pobre

pronóstico. Debido a la importancia de ErbB tanto en el desarrollo y transformación celular, se realizan esfuerzos para aclarar las señales intracelulares a partir de esta familia de receptor de tirosina cinasa. La activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) por su ligando, induce dos tipos de fosforilación: la que aumenta la actividad cinasa y la que permite el anclaje a otras proteínas. Estos residuos se encuentran en el extremo C-terminal de los receptores y unen proteínas homologas de Src-2 (SH2), dentro de las que destacan Grb2 o Shc, que permiten ensablar complejos de señalización al receptor. Esto lleva a una activación de cinasas de serina-treonina, y otras proteínas cinasas y/o factores de transcripción (Olayioye et al. 2000). Esta cascada de señalización permite la amplificación de la señal que resulta en cambios de la función de las proteínas y en activación transcripcional. Las dos vías de señalización mejor descritas para esta familia de receptores de ErbB son dos, la vía de Ras/MAPK y la vía de PI3K /AKT.

El c-Src se ha encontrado sobreexpresado en muchos tipos de células tumorales humanas, principalmente en cáncer de próstata. En tejidos de mama, los niveles de las 3 proteínas conocidas de c-Src en células epiteliales son variables y difícil de detectar por medio de ensayos de inmunohistoquímica, aunque por medio de *immunoblot* se ha documentado su sobreexpresión⁵⁻⁸.

Se ha establecido cada vez más aparente que el número de receptores, específicamente de la familia EGFR, así como de tirosina cinasa como c-Src, juegan un rol crítico en el desarrollo y progresión de muchos tumores sólidos, incluyendo al cáncer de mama^{9,10}. La sobreexpresión de EGFR se asocia a etapas más tardías de carcinogénesis^{11,12}, y es implicada en el desarrollo de resistencia a medicamentos y peor pronóstico. Interesantemente, una coexpresión de c-Src se ha observado en la mayoría de los tumores sólidos, sugiriendo una posible relación entre c-Src en la señalización del receptor. Trabajos previos (Plattner et al.) han mostrado la participación de c-Abl en la señalización celular río abajo de

HER2, donde su activación se relacionó con mayor migración celular en cáncer de mama¹³. Con estos antecedentes nosotros planteamos la hipótesis, que c-Src participa en la señalización río abajo del receptor de HER2, previo a la activación de c-Abl y que ejerce su acción promoviendo la migración celular de cultivos de cáncer de mama.

Materiales y métodos

Líneas y cultivos celulares

Se utilizaron como líneas celulares los cultivos primarios denominados MBCD25, MBCDF, MBCD3 y MBCD5-B3, desarrollados a partir de tumores de mama avanzados con sobreexpresión de ErbB2. Se mantuvieron en RPM1-1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) en incubador humidificado a 37°C, en ambiente de 95% de aire y 5% de CO₂.

Ensayo de estimulación con factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Las líneas celulares se sembraron a una densidad de 800,000 células por plato de 28 cm² en RPM1-1640, suplementado con 10% de SFB. Se retiró el medio suplementado, se lavó con PBS y después se adicionaron 2 mL de medio con SFB al 0.1%, por un periodo de 4 horas. Posteriormente, se agregaron 10 ng/mL de EGF por diferentes tiempos 0', 5', 15', 30' y 45'.

Tratamientos con inhibidores de tirosina cinasa

Las líneas celulares se sembraron a una densidad de 800,000 células en RPM1-1640, suplementado con 10% de SFB en platos de 60 x 15 mm. Se retiró el medio suplementado, y se lavó con PBS frío, adicionándose 2 mL de medio con SFB al 0.1%, por un periodo de 4 horas. Posteriormente, se adicionó el inhibidor de c-Src (SU-6656, Calbiochem) a concentraciones crecientes 0, 0.001, 0.025, 0.1 y 1 µM por 45 minutos.

Ensayo de estimulación con EGF, inhibidor de HER2 (lapatinib) e inhibidor de c-Src (SU-6656) en cultivos primarios y líneas comerciales de cáncer de mama

Para este ensayo, se sembraron 800,000 células en platos de 60 x 15 mm de todos los cultivos utilizados en RPMI con 10% de SFB. A las 24 horas se retiró el SFB, se lavó con PBS y se adicionaron 2 mL de medio 0.1% de SFB, por un periodo de 4 horas. Se adicionaron los inhibidores de tirosina cinasa por 2 horas, previo a la estimulación con EGF 10 ng/mL por 15 minutos.

Inmunoblot

Para el ensayo de *immunoblot*, se lisó el *pellet* de células con buffer de lisis (50 mM de HEPES (pH 7.4), 1 mM vanadato de sodio y 1X mezcla de inhibidores de proteasas (Complete®, EDTA-free, ROCHE). Se cuantificó proteína por método de Bradford, 20 µg de proteína total se corrieron en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE). Posteriormente, se transfirió a una membrana PVDF (Immobilon-P, Millipore). Las membranas se bloquearon por una hora con 5% de leche en PBS-Tween. Se lavó el exceso de leche y se incubaron en agitación con los anticuerpos primarios toda la noche. Se utilizaron anticuerpos primarios; anticuerpo monoclonal anti-erbB2/HER2 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz,

CA), anticuerpo anti-AKT (*Cell Signaling Technology*), anticuerpo anti-c-Abl (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), anticuerpo anti-MAPK (*Cell Signaling Technology*), anticuerpo anti-c-Src (*Cell signaling Technology*), anticuerpo anti-pHER2 (Y877) (*Cell Signaling Thechnology*), Anti-p-AKT (S453) (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), anti-p-MAPK (T202, Y284) (*Cell Signaling Technology*), anticuerpo anti-c-Src (*Cell signaling Technology*), anticuerpo anti-p-Src (Y416) (Y527) (*Cell signaling Technology*). Se retiró el anticuerpo primario y se adicionó el anticuerpo secundario por una hora. Posteriormente, se realizaron 3 lavados de 10 minutos con PBS-tween en agitación. Se agregó agente quimiluminiscente Thermo Sientific/ECL Plus® por 5 minutos, y se expuso a película radiográfica (Kodak®).

Ensayo de viabilidad celular con inhibidores de c-Src (SU-6656, dasatinib, nilotinib)

Para el ensayo de viabilidad, se sembraron 7,500 células/cm² en placas de 48 pozos de las líneas celulares en medio RPMI, suplementado con 0.5% de SFB. A las 24 horas, se adicionaron concentraciones crecientes de inhibidor de de c-Src (SU-6656), incubando por un periodo de 48 horas

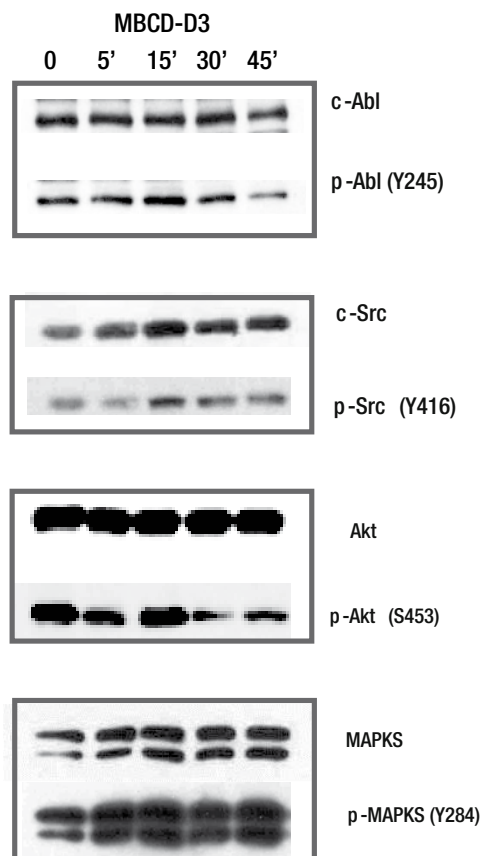


Figura 1 El efecto del estímulo de EGF sobre la fosforilación de c-Src, c-Abl, AKT y MAPKS. En la línea celular MBCD-D3, hay un incremento en la fosforilación en c-Src, c-Abl, AKT y MAPKS, con un estímulo máximo alcanzado a los 15 minutos.

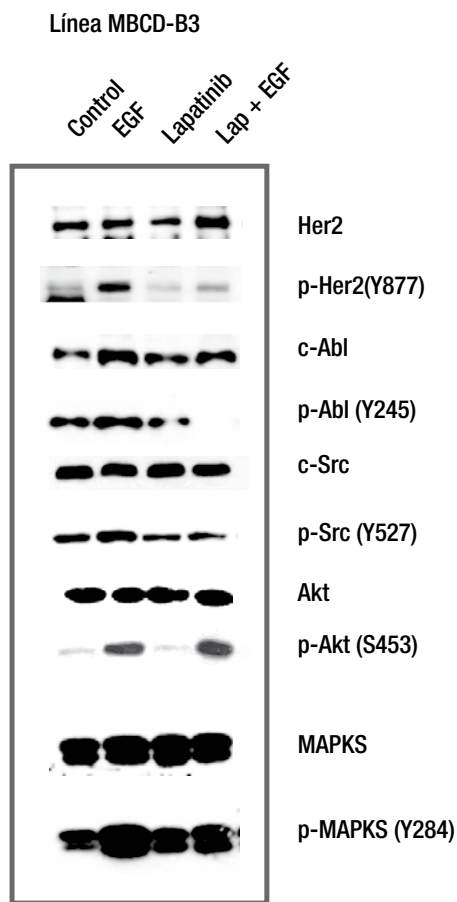


Figura 2 El efecto de lapatinib sobre la fosforilación de HER2, c-Src, c-Abl, MAPK y AKT. Lapatinib inhibe la fosforilación del receptor HER2 y de las cinasas c-Src y c-Abl. AKT y MAPKS no presentan inhibición al ser evaluada en este periodo de tiempo corto.

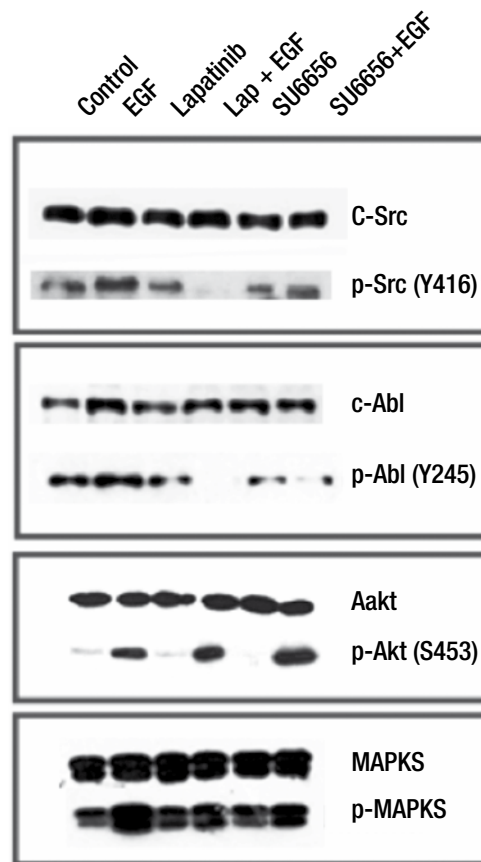


Figura 3 El efecto de SU6656 sobre la fosforilación de c-Src, c-Abl, MAPK y AKT. SU6656 inhibe la fosforilación de c-Src y c-Abl. AKT y MAPKS no presentan inhibición al ser evaluada en este periodo de tiempo corto.

posteriores a la adición del fármaco. A este tiempo, se retiró el medio y se fijaron las células con glutaraldehído al 1.1% por un periodo de 25 minutos, y se tiñeron por el método de cristal violeta, lavando el excedente de colorante con agua corriente. Se agregó a cada pozo 200 μ l de ácido acético al 10% para diluir el colorante por 25 minutos, y se midió la densidad óptica de la dilución a 590 nm en un lector de ELISA. Los resultados se expresaron en porcentaje de absorbancia de las células tratadas sobre las no tratadas. Los experimentos se realizaron por triplicado de manera independiente, obteniendo el promedio de los 3 resultados.

Ensayo de motilidad celular: herida en monocapa

Se sembraron 800,000 células/10 cm^2 de los cultivos primarios en RPM1-1640, suplementado con 10% de SFB en platos de 60 x 15 mm. Se dejó 24 horas adherir la monocapa. Se realizó herida en monocapa con una punta estéril, se retiró el medio suplementado con SFB, y se lavó con PBS para

descartar los restos celulares, adicionándose posteriormente 2 mL de medio con SFB al 10%. Se tomó fotografía considerando este momento como el tiempo 0. Se dividieron grupos, el primer grupo como control, el segundo grupo se adicionó inhibidor de HER2 (lapatinib) a concentración de 1 μ M, el tercer grupo inhibidor de c-Src (SU6656 y dasatinib) a concentración de 1 μ M. Las placas se incubaron en estufa gaseada a 37°C, tomando fotografía a las 6 y 24 horas.

Resultados

Curso temporal de estimulación con EGF

Para documentar la presencia de c-Src y c-Abl río abajo del receptor de HER2, se realizó un estímulo de señalización por medio de un ligando específico para ErbB2; el EGF. Para este ensayo se utilizaron cultivos primarios de cáncer de mama denominados MBCD-D25, MBCD-F, MBCD-D3 y MBCD-B3. Los resultados mostraron que el estímulo de EGF induce fosforilación del receptor de HER2, con un pico máximo de

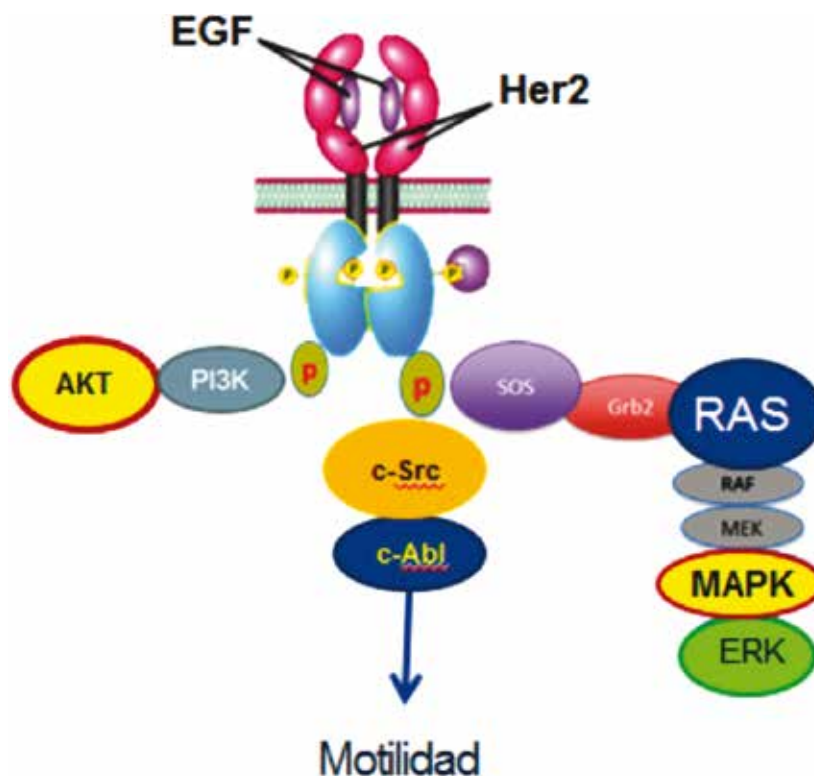


Figura 4 c-Src participa en la señalización río abajo de HER2 previo a la activación de c-Abl, modulando migración o motilidad celular, a través de una vía distinta a las descritas a través de AKT y MAPKS.

activación a los 15 minutos. Además, c-Src (Y427) y c-Abl (Y245) incrementan su fosforilación en respuesta al estímulo del receptor con EGF, con un punto máximo de estímulo al minuto 15. De igual manera, AKT y MAPK tuvieron un incremento en relación al tiempo en respuesta al factor de crecimiento epidérmico, con un punto máximo a los 15 minutos. Con estos resultados se comprueba que c-Src y c-Abl se fosforilan en respuesta al estímulo de receptor HER2 (fig. 1).

Tratamiento de líneas celulares con inhibidores de cinasa
Para investigar el potencial mecanismo regulador de HER2, c-Src y c-Abl, se realizaron ensayos con lapatinib utilizado como modulador del receptor HER2 y bloqueadores comerciales de c-Src como SU6656 y dasatinib, además de un estímulo de ERB por medio de EGF.

Efecto de lapatinib sobre la fosforilación inducida por EGF de HER2, c-Src, c-Abl, AKT y MAPKS

Para evaluar el efecto de lapatinib sobre la fosforilación de HER2, c-Src, c-Abl y MAPKS (Ras), en los cultivos primarios se adicionó lapatinib 0.1 μM por 2 horas y un estímulo de EGF 10 ng/mL por 15 minutos. Los resultados mostraron que la línea MBCD-B3 incrementó la fosforilación del receptor HER2, al adicionarse EGF y se disminuyó al agregar lapatinib antes del estímulo de EGF. Encontramos que las cinasas AKT y MAPKS no disminuyen su fosforilación al adicionar lapatinib, previo a EGF. La adición de lapatinib previo al estímulo del EGFR, disminuye la fosforilación de c-Src y c-Abl, lo que

sugiere que la inhibición de HER2, bloquea la fosforilación tanto de c-Src como c-Abl (fig. 2).

Efecto de inhibidor de c-Src (SU6656) sobre la fosforilación inducida por EGF de c-Src, c-Abl, AKT y MAPKS

Para evaluar el efecto de SU6656 sobre la fosforilación de c-Src, c-Abl y MAPKS (Ras), en los cultivos primarios se adicionó SU6656 0.1 μM por 2 horas y un estímulo de EGF 10 ng/mL por 15 minutos. Los resultados mostraron que la línea MBCD-D3 incrementó la fosforilación del receptor HER2 al adicionarse EGF y se disminuyó al agregar lapatinib antes del estímulo de EGF. Encontramos que las cinasas AKT y MAPKS no disminuyen su fosforilación al adicionar lapatinib, ni SU6656 previo a EGF. La adición de SU6656 previo al EGF disminuye la fosforilación de c-Src y c-Abl, lo que sugiere que la inhibición de c-Src bloquea la fosforilación tanto de c-Src como c-Abl (figs. 3 y 4).

Viabilidad celular

Para evaluar el efecto de la disminución de la fosforilación de c-Src y c-Abl por inhibidores comerciales de c-Src (SU6656, dasatinib, nilotinib), se realizaron ensayos de viabilidad celular en las 4 líneas de cultivos primarios. Se encontró que el IC₅₀ es de 0.1 μM en las 4 líneas, que sobreexpresan HER2. Por lo que se concluye, que la inhibición de c-Src y por consiguiente, c-Abl por medio de estos inhibidores de cinasa, no influye en la supervivencia celular a dosis menores de 0.1 μM (fig. 5).

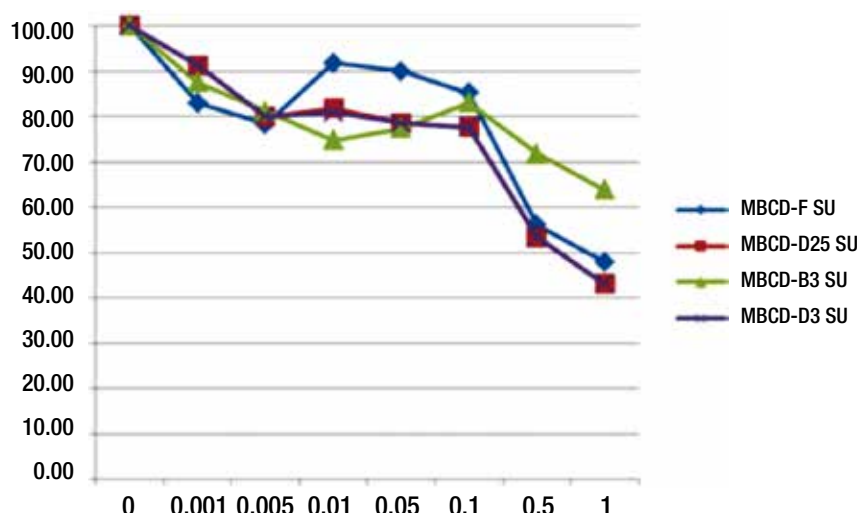


Figura 5 Ensayo de viabilidad con SU6656 en líneas celulares MBCD-D25, MBCD-F, MBCD-D3 y MBCD-B3. En la gráfica se aprecia que el IC50 es de 0.1 μM.

Ensayo de migración celular: herida de la monocapa

Para evaluar si la inhibición de la fosforilación de c-Src y c-Abl mediada a nivel de receptor por lapatinib, así como a nivel de c-Src por SU6656 y dasatinib influyen en la motilidad celular, se realizaron experimentos de migración por herida de monocapa celular en las 4 líneas de cultivos primarios. Se encontró en el caso de cultivos MBCD-D3 (HER2+/PDGFR-) y MBCD-B3 (HER2+/PDGFR-), que a las 24 horas posteriores a realizar la herida en la monocapa, esta se cerró casi por completo y que la adición de 0.1 μM de lapatinib, 0.1 μM de dasatinib y 0.1 μM de SU6656, inhibió la migración casi por completo a las 24 horas (fig. 6). Este mismo fenómeno se observa en las líneas celulares MBCD-F (HER2+/PDGFR++) y MBCD-D25 (HER2+/PDGFR++) bajo las mismas concentraciones, sin embargo la migración a las 24 horas se inhibe en forma parcial, ya que las células presentan una migración a la monocapa aproximadamente en un 30% en estas líneas. Es importante mencionar que no hubo cambios morfológicos en las células que indicaran mortalidad celular inducida por lapatinib, dasatinib o SU6656 (fig. 7).

Discusión

El desarrollo exitoso de terapias blanco en el área oncológica se ha enfrentado a la carencia de marcadores predictivos de respuesta. En el caso de cáncer de mama, con excepción de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2, no se han identificados marcadores pronósticos y predictivos de respuesta a terapia blanco¹⁴. La actividad de c-Src se ha encontrado aumentada en el cáncer de mama avanzado a diferencia del no invasor en líneas celulares, interviniendo principalmente en migración celular¹⁵. Aunque el mecanismo exacto por medio del cual el bloquear c-Src a través de inhibidores como SU6656, bloquea la migración celular en células neoplásicas de cáncer de mama no se encontraba estudiado por completo, nuestros datos documentan que se lleva a cabo a través de la señalización río abajo del receptor

HER2. Esta aseveración viene de lo observado en nuestros resultados, en los cuales el bloqueo del receptor de HER2 por medio de lapatinib inhibe la fosforilación tanto de EGFR del residuo Tyr-845, como de las cinasas c-Src, comprobado en su forma inhibida Tyr 527 y activadora Tyr 416, además de la cinasa c-Abl en su residuo Y245. Más aún, el hecho de que el inhibir c-Src por medio de SU6656 inhiba también la fosforilación de c-Abl, sugiere que son parte de una misma vía de señalización, la cual se encuentra río abajo del HER2, posicionando a c-Src posterior al receptor y previo a la activación de c-Abl (fig. 4). Un punto importante a resaltar de nuestro trabajo es que la evaluación de la fosforilación de las cinasas fue realizado en tiempos cortos, en los momentos de mayor estímulo del receptor, ya que los hallazgos reportados previamente por el grupo de Plattner et al. se realizaron a las 24 horas, tiempo en donde la actividad de cinasa como se observó en los ensayos de estímulo puede estar abatido por el tiempo y no necesariamente como efecto del fármaco inhibidor.

Además, se documentó que dosis subletales de 0.1 μM de inhibidor de c-Src (SU6656 y dasatinib), inhiben la migración celular en las 4 líneas de cultivos primarios, esto modulando la señalización de ErbB2 → c-Src → c-Abl. El inhibir la migración celular y por lo tanto, la progresión y diseminación del tumor ofrece un campo terapéutico exitoso en el tratamiento del cáncer de mama. Principalmente, porque las muertes asociadas al cáncer por enfermedad metastásica significan un mayor reto a afrontar el tratamiento del cáncer en etapas tempranas. Además, es bien sabido que la supervivencia de una paciente con enfermedad metastásica tiene relación directa al tiempo en que la enfermedad pueda ser controlada, evitando la progresión a más sitios de metástasis^{16,17}.

Nuestro trabajo ofrece una vía de señalización río abajo del receptor transmembranal HER2, la cual no se conocía previamente, donde participan en la cascada las cinasas c-Src y c-Abl, teniendo como desenlace biológico un incremento en la migración celular en las 4 líneas de estudio, dando como resultado un tumor de biología más agresiva.

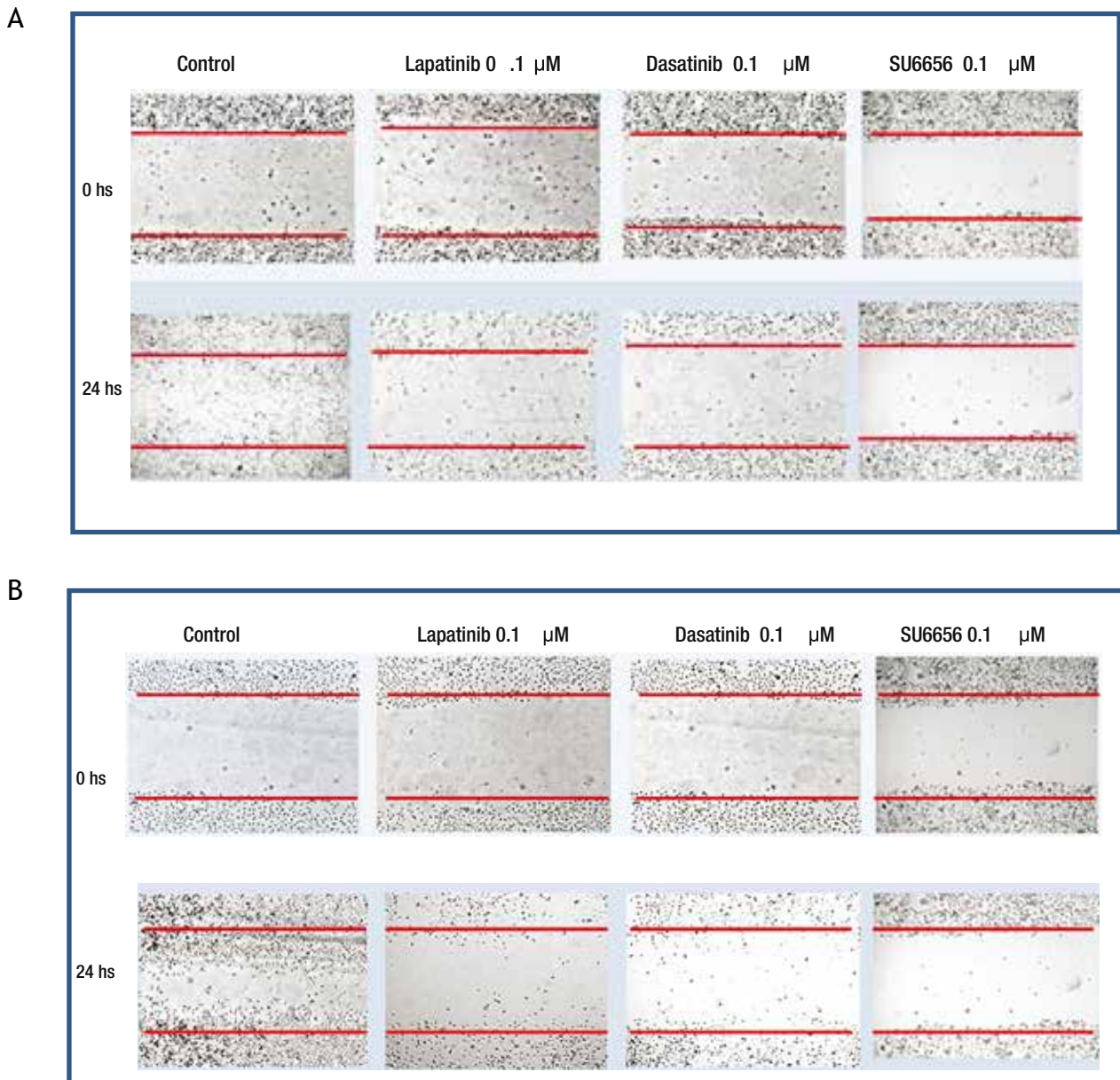


Figura 6 A) La migración celular a la herida en la monocapa se ve inhibida casi por completo por lapatinib, dasatinib y SU6656 en la línea MBCD-B3. **B)** La migración celular a la herida en la monocapa se ve inhibida casi por completo por lapatinib, dasatinib y SU6656 en la línea MBCD-D3.

Estos ensayos enfatizan que, c-Src puede desde esta vía de señalización ser un poderoso determinante de la migración celular y el desarrollo de metástasis en el cáncer de mama. Nuestros resultados sugieren que terapias anti c-Src y anti c-Abl serán eficaces en retrasar la migración celular y por lo tanto, metástasis así como el crecimiento neoplásico. Aunque c-Src se encuentra implicado en el desarrollo del cáncer, la mayoría de la evidencia indica que c-Src pudiera no ser suficiente para la transformación oncogénica, sino que juega un papel importante en la progresión neoplásica. Por lo tanto, como blanco terapéutico puede considerarse como un agente de combinación donde puede tener una actividad

sinérgica. En base a nuestros resultado y al documentar la presencia de c-Src en la señalización río abajo de HER2, esta combinación puede realizarse con agentes que bloquea la familia EGFR/HER como trastuzumab, lapatinib, gefitinib y erlotinib, entre otros. Además, al igual como lo muestran estudios recientes donde el uso de inhibidores de c-Src han mejorado la sensibilidad celular de tumores mamarios a tamoxifeno, la combinación de inhibidores del receptor de ErbB2 en conjunto con inhibidores de cinasa de c-Src pudieran mejorar los resultados, específicamente en el caso de tumores que desarrollen resistencia a bloqueadores de HER2 (herceptin, lapatinib)^{18,19}. A un futuro consideramos debería

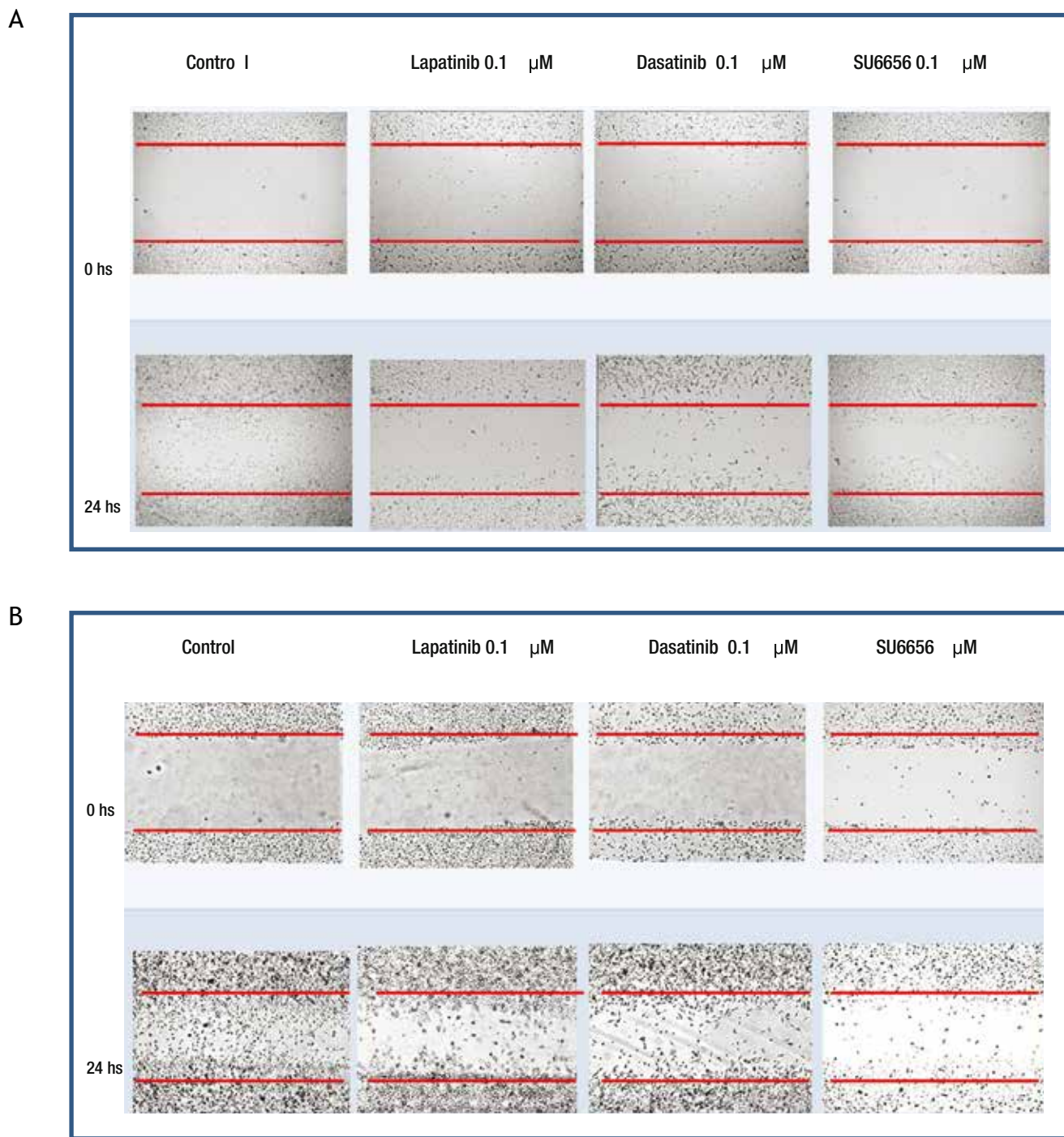


Figura 7 A) La migración celular a la herida en la monocapa se ve inhibida parcialmente por lapatinib, dasatinib y SU6656 en la línea MBCD-F. **B)** La migración celular a la herida en la monocapa se ve inhibida parcialmente por lapatinib, dasatinib y SU6656 en la línea MBCD-D25.

de probarse *in vitro*, la sinergia del bloqueo de esta vía de señalización con distintas drogas citotóxicas. Sin embargo, es necesario de realizar más estudios *in vitro* y modelos

murinos, para comprobar la efectividad de bloqueadores de cinasas en cáncer de mama, para poder extrapolarlo al uso clínico en pacientes.

Conclusiones

En conclusión, nuestro trabajo documenta por primera vez la partición de c-Src y c-Abl como una nueva vía de señalización celular río abajo del receptor HER2, en líneas celulares de cáncer de mama. La activación de c-Src posterior al receptor ErbB2 y previo a la activación de a-Abl, tienen como desenlace biológico modular la migración celular a través de esta nueva vía descrita (HER2→c-Src→c-Abl), la cual se da a través de una vía ajena a las 2 vías bien conocidas de AKT y MAPKS. Esto abre una vía distinta de señalización celular asociada a HER2 en cáncer de mama avanzado, y por lo tanto, un potencial blanco terapéutico en el subtipo específico con sobreexpresión del receptor de HER2, con el objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad y desarrollo de metástasis.

Financiamiento

Protocolo apoyado por el Conacyt 102825

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Consultado el 20 de marzo de 2013. <http://www.inegi.org.mx/>
2. Consultado en octubre 30, 2008. <<http://sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>>
3. Knaut F, Arreola-Ornelas H, Velázquez E, et al. El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública de México* 2009;51(suplemento 2).
4. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:442-454.
5. Fleming FJ, Hill AD, McDermott EW, et al. Differential recruitment of co-regulator proteins steroid receptor coactivator-1 and silencing mediator for retinoid and thyroid receptors to the estrogen receptor-estrogen response element by b-estradiol and 4-hydroxytamoxifen in human breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:375-383.
6. Fleming FJ. Expression of SRC-1, AIB1 and PEA3 in Her2 mediated endocrine resistant breast cancer: a predictive role for SRC-1. *J Clin Pathol* 2004;57:1069-1074.
7. Myers E. Inverse relation between ER- and SRC-1 predicts outcome in endocrine-resistant breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1687-1693.
8. Hudelist G, et al. Expression for sex steroid receptors and their co-factors in normal and malignant breast tissue: AIB 1 in a carcinoma-specific co-activator. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:193-204.
9. Biscardi JS, Tice DA, Parson SJ. c-Src, receptor tyrosine kinase and human cancer. *Adv Cancer Res* 1999;76:61-119.
10. Shalloway D, Coussens PM, Yaciuk P. Overexpression of the c-Src protein does not induce transformation of NIH3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7071-7075.
11. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2:53-572.
12. Ottenhoff-Kalff AE, Rijksen G, van Beurden EA, et al. Characterization of protein tyrosine kinases from human breast cancer: involvement of the c-Src oncogene product. *Cancer Res* 1992;52:4773-4778.
13. Srinivasan D, Plattner R. Activation of Abl tyrosine kinases promotes invasion of aggressive breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66(11):5648-5655.
14. Carey LA, Oerou CM, Lyvassy CA, et al. Breast Cancer Subtypes and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
15. Tan M, Li P, Sun M, et al. Upregulation and activation of PKC alpha by ErbB2 through Src promotes breast cancer cell invasion that can be blocked by combined treatment with PKC alpha and Src inhibitors. *Oncogene* 2006;25:3286-3295.
16. Wells A, Kassis J, Solava J, et al. Growth factor-induced cell motility in tumor invasion. *Acta Oncol* 2002;41:124-130.
17. Greenberg PA, Hortobagyi CN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-2205.
18. Zhang S. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nature Med* 2011;17(4):461-470.
19. Hitake K, Tokudome N, Ito Y. Next generation molecular targeted agents for breast cancer: focus on EGFR and VEGFR pathways. *Breast Cancer* 2007;14:132-149.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Insomnio en el paciente oncológico

Nataly Contreras-Mollinedo^{a,*}, Salvador Alvarado-Aguilar^b y Roberto Molina-Solis^c

^a Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tab., México

^b Servicio de Psicooncología, INCAN, México D.F., México

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tab., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer; Factores emocionales; Insomnio; Psicooncología; México.

KEYWORDS

Cancer; Emotional factors; Insomnia; Psycho-oncology; Mexico.

Resumen El cáncer es una enfermedad grave, en donde la supervivencia del paciente dependerá del tipo de diagnóstico, etapa de la enfermedad, pronóstico y tratamiento, produciendo un impacto físico, psicológico y social entre el paciente y su familia. Los factores emocionales son de suma importancia, de ellos dependerá el apego al tratamiento, la sensibilización a la enfermedad y la calidad de vida.

En el siguiente trabajo se aborda el insomnio como un factor común en los pacientes con cáncer, del cual poco se ha estudiado y cuya incidencia repercute en el bienestar de estos pacientes, asimismo se abordarán las alternativas de evaluación y tratamiento.

Insomnia in cancer patients

Abstract Cancer is a serious disease where the patient's survival depends on the type of diagnosis, disease stage, prognosis and treatment, impacting physical, psychological and social cooperation between the patient and his family.

Emotional factors are of paramount importance, they depend on adherence to treatment, disease awareness and quality of life.

The following paper deals with insomnia as a common factor in patients with cancer, of which little has been studied and the incidence of which affects the welfare of these patients also will address the evaluation and treatment alternatives.

* Autor para correspondencia: Sánchez Magallanes N° 732, Colonia Centro, C.P. 8600, Villahermosa, Tab., México. Teléfono: (01) 9933 12 31 57, 9931 66 93 64. Correo electrónico: nata_mollinedo@yahoo.com.mx (N. Contreras-Mollinedo).

Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas (conocidas como cancerígenas o cancerosas), con crecimiento y división más allá de los límites normales (invasión del tejido circundante y, a veces metástasis). La metástasis es la propagación a distancia, por vía fundamentalmente linfática o sanguínea de las células originarias del cáncer, y el crecimiento de nuevos tumores en los lugares de destino de dicha metástasis¹.

El cáncer puede afectar a todas las edades, es la segunda causa principal de muerte, detrás de las enfermedades cardíacas, incluso los más comunes se incrementa con la edad. El cáncer causa cerca del 13% de todas las muertes. De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer, 7.6 millones de personas murieron de cáncer en el mundo durante 2007. A pesar de esto, se ha producido un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer¹.

El cáncer es una enfermedad que afecta y se ve afectada por las esferas físicas, psicológicas y sociales, siendo abordada cada vez desde una aproximación multi, inter y transdisciplinar. En esta perspectiva, es importante que la psicología de la salud, valore los aspectos éticos y psicosociales del paciente y así, se señalen las repercusiones que existirán en su persona, en la familia y en el equipo terapéutico².

El impacto del diagnóstico y tratamiento del cáncer provoca una serie de respuestas psiconeuroinmunológicas, psicobiológicas y psicosociales, que afectan la calidad de vida del paciente.

La enfermedad oncológica está asociada a una experiencia de sufrimiento y vulnerabilidad, lo que conlleva altos niveles de estrés, pudiendo afectar no sólo a la calidad de vida sino también, en algunos casos, la supervivencia del paciente. Con el objetivo de aumentar la calidad de vida y disminuir los efectos secundarios derivados del estrés, cada vez son más las voces que provienen del mundo científico, que defienden la necesidad de proporcionar apoyo psicológico a los enfermos de cáncer y sus familiares que lo necesitan.

La intervención que ofrece la Psicología en el ámbito de la Oncología: la Psicooncología, es en términos generales, el estudio de los factores psicológicos que afectan a la morbimortalidad por cáncer y las respuestas emocionales de los enfermos, allegados y profesionales. En términos más específicos, la Psicooncología promueve la educación, habilidades de afrontamiento, apoyo emocional a los pacientes, sus familias y profesionales que los cuidan, adhesión terapéutica, adaptación a la enfermedad, apoyo social, el control de síntomas psíquicos y físicos -vómito, dolor...-, y en definitiva, aquellas áreas que fomenten la calidad de vida del paciente y sus allegados, en las distintas fases de la enfermedad, que disminuyan la experiencia de sufrimiento y que faciliten las labores asistenciales del equipo terapéutico. Por todo ello, resulta actualmente inexcusable, tanto desde un punto de vista profesional como ético, no integrar la intervención psicológica en el tratamiento del enfermo que padece cáncer³.

Una vez alcanzado el perfil de competencia necesario, el psicólogo debería ser capaz de realizar actividades preventivas, asistenciales, evaluación, diagnóstico y tratamiento

de aspectos psicológicos en las distintas localizaciones tumorales, docentes y de investigación.

La asistencia psicológica a pacientes con cáncer y a sus familiares, está indicada en los distintos momentos de la evolución de la enfermedad. Cada una de las fases de ésta se caracteriza por estresores específicos, y las estrategias a utilizar pueden variar. Los objetivos de la intervención en cada fase son generales y será necesario dar un abordaje personalizado en cada caso, teniendo en cuenta la situación personal de cada paciente.

Dentro de las fases críticas destacan las siguientes: fase de diagnóstico, fase de tratamiento, fase de intervalo libre de enfermedad, fase de recidiva, fase de tratamientos específicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea, inmunoterapia, etc.), fase terminal, cuidados paliativos, supervivencia, fase de agonía, muerte.

Trastornos del sueño

Los trastornos primarios del sueño según el DSM-IV-TR, son aquellos que no tienen como etiología, ninguno de los siguientes trastornos: otra enfermedad mental, una enfermedad médica o una sustancia. Estos trastornos del sueño aparecen presumiblemente como consecuencia de alteraciones endógenas en los mecanismos del ciclo sueño-vigilia, que a menudo se ven agravadas por factores de condicionamiento. A su vez, estos trastornos se subdividen en *disomnias* (caracterizadas por trastornos de la cantidad, calidad y horario del sueño), y en *parasomnias* (caracterizadas por acontecimientos o conductas anormales asociadas al sueño, a sus fases específicas o a los momentos de transición sueño-vigilia)⁴.

Las *parasomnias* se caracterizan por un comportamiento inusual o por acontecimientos que se producen durante el sueño, y que algunas veces conducen a despertares intermitentes. Sin embargo, son estos comportamientos, y no el insomnio, las que predominan en el cuadro clínico de las *parasomnias*.

Entre las *disomnias* se encuentra el *insomnio primario*, su característica esencial es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o la sensación de no haber tenido un sueño reparador durante al menos un mes, que provoca un malestar clínicamente significativo o un deterioro laboral, social o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Los individuos con insomnio primario presentan muy a menudo una combinación de dificultades para dormir y despertares frecuentes durante la noche. Con menos frecuencia se quejan únicamente de no tener un sueño reparador, es decir, tienen la sensación de que su sueño ha sido inquieto, poco profundo y de poca calidad. Este trastorno se suele asociar con un aumento del nivel de alerta fisiológica y psicológica durante la noche, junto a un condicionamiento negativo para dormir. La preocupación intensa y el malestar por la imposibilidad de dormir bien pueden generar un círculo vicioso: cuanto más intenta el individuo dormir, más frustrado y molesto se encuentra, y menos duerme.

El *insomnio crónico* puede provocar una disminución de la sensación de bienestar durante el día, alteración del estado de ánimo y de la motivación, atención, energía y concentración disminuidas, y un aumento de la sensación de fatiga y malestar. A pesar de que los individuos presentan a menudo la queja subjetiva de fatiga diurna, no se ha demostrado

la presencia de un aumento de los signos fisiológicos de somnolencia.

El *trastorno del sueño relacionado con otro trastorno mental* consiste en alteraciones del sueño debidas a un trastorno mental diagnosticable (a menudo trastornos del estado de ánimo o trastornos de ansiedad), que es de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente. Probablemente, los mecanismos fisiopatológicos responsables del trastorno mental también afectan la regulación del ciclo sueño-vigilia.

El *trastorno del sueño debido a una enfermedad médica*, consiste en alteraciones del sueño como consecuencia de los efectos fisiológicos directos, de una enfermedad médica sobre el sistema sueño-vigilia.

El *trastorno del sueño inducido por sustancias*, consiste en alteraciones del sueño como consecuencia del consumo o abandono de una sustancia en particular (fármacos incluidos). El estudio sistemático de los individuos que presentan alteraciones del sueño importantes, supone una evaluación del tipo específico de alteración y de los trastornos mentales, médicos o relacionados con sustancias (fármacos incluidos), que pudieran ser responsables del trastorno del sueño⁴.

Trastornos del sueño y cáncer

Los trastornos del sueño pueden afectar seriamente al bienestar físico y mental, así como a la calidad de vida del paciente, y más pronunciado es en aquellos pacientes con enfermedades que amenazan la vida, como el cáncer.

Causas

La etiología de los trastornos del sueño en el paciente oncológico es multidimensional por naturaleza. Existen factores que predisponen, precipitan y mantienen los trastornos del sueño, tal como indican Savard y Morin⁵.

- Factores que predisponen: el género, la edad y una historia previa de trastornos del sueño, siendo mayor la prevalencia de insomnio en mujeres y en personas de edad avanzada.
- Factores que precipitan: incluye no sólo el tipo y estadio del cáncer sino también, el dolor y los efectos secundarios de los tratamientos, como la náusea y vómito, disnea, frecuencia urinaria. La propia hospitalización y un contexto inusual para dormir, también pueden alterar el descanso nocturno.
- Factores que mantienen: incluye no sólo una pobre higiene del sueño sino también, una deficiente nutrición, vida sedentaria, fumar, deprivación alcohólica y consumo de cafeína. En general, el insomnio en el paciente con cáncer puede ser secundario a factores físicos y psicológicos (según el modelo biopsico-socio-espiritual)⁶ (tabla 1).

Diagnóstico diferencial

Atendiendo a los criterios diagnósticos DSM-IV-TR:

1. Los trastornos primarios del sueño, son aquellos que no tienen como etiología ninguno de los siguientes trastornos:

otra enfermedad mental, una enfermedad médica o relacionado con uso de sustancias.

2. El insomnio, que se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia, debe ser diagnosticado como trastorno del sueño inducido por sustancias, tipo insomnio. La característica esencial de este trastorno es la presencia de alteraciones prominentes del sueño de suficiente gravedad, como para merecer una atención clínica independiente.
3. Tipo insomnio: este subtipo hace referencia a motivos de consulta que insisten de modo especial en la dificultad para conciliar o mantener el sueño, o en la sensación al despertarse de sueño no reparador.
4. Trastorno del sueño debido a enfermedad médica, tipo insomnio, la característica esencial de este trastorno es la presencia de alteraciones prominentes del sueño que revisten la suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente, y que se consideran secundarias a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.
5. Tipo insomnio: este subtipo se refiere a motivos de consulta que hacen especial hincapié en la dificultad para conciliar o mantener el sueño, o en la sensación al despertarse de sueño no reparador. Cabe destacar, por tanto, que en el contexto de pacientes oncológicos en general, y con enfermedad avanzada y terminal en particular, la etiología del insomnio será difícil de especificar, así como de origen multicausal (por enfermedad y/o inducido por sustancias), aunque en una primera valoración, también sería necesario tener en cuenta la existencia de antecedentes de trastornos primarios del sueño, que facilite el abordamiento terapéutico adecuado⁴.

El *Sleep Disorders Classification Committee* de la *American Academy of Sleep Medicine*, definió 4 categorías principales de trastornos del sueño en pacientes con cáncer:

1. Trastornos para iniciar y mantener el sueño (insomnio).
2. Trastornos del ciclo sueño-vigilia.
3. Disfunciones relacionadas con el sueño, las etapas de sueño o las vigiliadas parciales (parasomnias).
4. Trastornos de somnolencia excesiva⁷.

El insomnio es la dificultad para conciliar (dificultad en dormirse o insomnio de conciliación) o mantener el sueño (frecuentes despertares durante la noche y/o despertar temprano o insomnio de mantenimiento). Además, éste puede ser transitorio (días de duración), de duración corta (1 a 3 semanas) o duración larga (más de 3 semanas). Sueño no reparador, define aquella queja habitual y subjetiva del paciente cuando el insomnio no ha facilitado el descanso nocturno.

Los pacientes oncológicos presentan más trastornos del sueño que las personas sanas, tanto en la dificultad para conciliar como para mantener el sueño. Es el trastorno del sueño más frecuente y de mayor prevalencia con consecuencias negativas sobre la actividad cotidiana y la calidad de vida del paciente, por lo que una valoración y un tratamiento temprano son prioritarios.

La dificultad para dormir satisfactoriamente durante la noche es uno de los síntomas más prevalentes en los pacientes con cáncer, y aunque son muchas las causas que pueden

Tabla 1 Causas de insomnio en el paciente oncológico

Síntoma	Secundario a alteraciones psicológicas o ambientales	Secundario a patología médica
Dificultad de conciliación	• Ansiedad* • Ansiedad tensional, muscular • Trastorno del ciclo circadiano del sueño • Miedo a dormir, perder el control y morir en la noche • Crisis existencial	• Dolor** • Lesión del sistema nervioso central • Efectos directos de sustancias (como el alcohol) • Efectos directos de la abstinencia de sustancias (como el alcohol) • Relacionados con fármacos (estimulantes, abstinencia de depresores, corticoides, diuréticos, cafeína, simpático miméticos, citostáticos) • Alteraciones endocrinas y metabólicas (síndromes paraneoplásicos, disfunción tiroidea, etc.)
Dificultad de mantenimiento	• Depresión* • Trastorno del ritmo circadiano • Cambios ambientales (exceso de luz, exceso de ruido, etc.) • Trastorno por estrés postraumático • Esquizofrenia • Envejecimiento • Crisis existencial • Parasomnias	• Hipoxia • Poliaquiuria • Incontinencia • Fiebre • Prurito • Síndrome de apnea del sueño • Mioclonías nocturnas y síndrome de las piernas inquietas • Dieta

* **Ansiedad y Depresión** son unos de los factores psicológicos de riesgo más importantes en los trastornos del sueño (hasta un 63% de los pacientes con ansiedad presenta insomnio y hasta un 90% de los pacientes con depresión presentan algún tipo de trastorno del sueño).

** **Dolor** es uno de los factores físicos de riesgo más importantes en los trastornos del sueño (hasta un 60% de pacientes con dolor presentan algún tipo de trastorno del sueño).

alterar el descanso nocturno, podemos destacar la ansiedad asociada a la propia enfermedad y a los efectos secundarios de los tratamientos recibidos.

Comparado con otros problemas que los pacientes con cáncer sufren, tales como náusea, dolor y depresión, el insomnio no ha recibido mucha atención, a pesar de ser uno de los síntomas más comunes y que genera mayor distrés en los pacientes oncológicos.

Mientras que la relación entre fatiga y cáncer es bien conocida, apenas se conoce cómo ésta empeora el sueño. La privación del sueño puede afectar físicamente con un aumento de fatiga, mayor intolerancia al dolor y depresión del sistema inmune, así como a nivel emocional con aumento de irritabilidad, depresión y anhedonia.

Maté et al. (2004), refieren que el insomnio no ha recibido mucha atención, a pesar de ser uno de los síntomas más comunes y que genera mayor distrés en los pacientes oncológicos, afectando al 40% a 60% de los enfermos.

La privación del sueño puede afectar físicamente con un aumento de fatiga, mayor intolerancia al dolor y depresión del sistema inmune, así como a nivel emocional; aumento de irritabilidad, depresión y anhedonia.

Un 50% o más de los pacientes oncológicos presentan trastornos del sueño, y entre el 30% y 50% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer, refieren dificultades para dormir. En comparación con otros tipos de cáncer, el de

mama se asocia con mayores niveles de insomnio con una prevalencia entre el 38% y 61%. En este sentido, contribuyen los síntomas vasomotores de la menopausia, como sensación de calor intenso, sudoración, palpitaciones, dolor de cabeza, afecto negativo y en especial los sofocos, referidos por el 40% a 70% de las supervivientes de cáncer de mama, más frecuentes y más severos que en mujeres sanas de la misma edad. Poco se sabe de la calidad del sueño en los pacientes con cáncer, pero parece que el distrés emocional y físico sí se relaciona con los problemas para dormir, siendo éstos uno de los principales síntomas en esta población.

Savard y Morin (2001) afirman, que más del 50% de los pacientes oncológicos presentan problemas de sueño que perduran en el tiempo años después de finalizar el tratamiento, siendo un problema crónico para los pacientes y la familia.

En un estudio sobre 982 pacientes, Davidson et al. (2002), demostraron que aquellos que manifestaron insomnio (300), atribuyeron el mismo a los pensamientos (52%), dolor o disconfort (45%), aspectos acerca de la salud (38.7%), aspectos relacionados con la familia y los amigos (33%), diagnóstico de cáncer (32%), efectos físicos de la enfermedad (27.7%), aspectos económicos (22.7%) y el 7% no supieron a qué atribuirlo.

Conocer la naturaleza y la prevalencia de los trastornos del sueño en el paciente oncológico es esencial para el ma-

nejo total de los síntomas, ya que muchos de ellos pueden tratarse efectivamente. Los pacientes oncológicos necesitan ser atendidos para revertir el insomnio crónico y/o prevenirlo; la intervención psicológica se ha mostrado efectiva para tratar algunos aspectos del insomnio.

Alternativas de evaluación

La evaluación es el paso inicial de las estrategias de tratamiento. Los datos de la evaluación deben incluir documentación sobre factores predisponentes, patrones de sueño, estado emocional, ejercicio y grado de actividad, régimen alimentario, síntomas, medicamentos y rutina de las personas a cargo del cuidado del paciente. Los datos se pueden obtener de múltiples fuentes: el informe subjetivo del paciente sobre su dificultad para dormir, observaciones objetivas de manifestaciones fisiológicas y de comportamiento de las perturbaciones del sueño, e informes de parientes del paciente sobre la calidad del sueño de este⁷.

El diagnóstico de insomnio se basa principalmente en antecedentes médicos y psiquiátricos cuidadosos y detallados. La *American Academy of Sleep Medicine* estableció pautas para el uso de la polisomnografía, como instrumento objetivo para evaluar el insomnio. La polisomnografía de rutina incluye la vigilancia de la electroencefalografía, electrooculografía, electromiografía, esfuerzo al respirar y flujo de aire, saturación de oxígeno, electrocardiografía y posición del cuerpo.

La polisomnografía es el instrumento principal de diagnóstico de los trastornos del sueño, se indica para evaluar los trastornos de la respiración que se sospecha se relacionan con el sueño y el trastorno de los movimientos periódicos de las extremidades; así como, cuando la causa del insomnio es incierta o cuando la terapia conductual o el tratamiento farmacológico no tienen éxito.

Factores de riesgo de los trastornos del sueño:

- Factores de enfermedad, incluso síndromes paraneoplásicos con mayor producción de esteroides, y síntomas relacionados con la invasión tumoral (por ejemplo, obstrucción, dolor, fiebre, disnea, prurito y fatiga).
- Factores de tratamiento, incluso síntomas relacionados con la cirugía (por ejemplo, dolor, vigilancia frecuente y uso de opioides); quimioterapia (por ejemplo, corticosteroides exógenos), y síntomas relacionados con la quimioterapia.
- Fármacos tales como opioides, sedantes o hipnóticos, esteroides, cafeína o nicotina, algunos antidepresivos, vitaminas y suplementos dietéticos como pastillas para adelgazar y otros productos, que se promocionan como medios para estimular la pérdida de peso y suprimir el apetito.
- Factores ambientales.
- Factores físicos o psicológicos que producen tensión.
- Depresión.
- Ansiedad.
- Delirio.
- Convulsiones diurnas, ronquido y dolores de cabeza⁷.

Características del sueño:

- Patrones habituales de sueño, incluso la hora habitual de acostarse, la rutina antes de retirarse (por ejemplo,

alimentos, baño y medicamentos), tiempo transcurrido antes de dormirse y duración del sueño (episodios de vigilia nocturna, capacidad de reanudar el sueño y hora acostumbrada de despertar).

- Características de un sueño perturbado (cambios después del diagnóstico, tratamiento u hospitalización).
- Percepción de las personas significativas para el paciente sobre la cantidad y la calidad del sueño de este.
- Antecedentes familiares de trastornos del sueño.

Alternativas de tratamiento

El manejo de las perturbaciones del sueño se debe enfocar en el tratamiento de los síntomas relacionados con el cáncer y su tratamiento, y en la identificación y manejo de los factores ambientales y psicológicos. El tratamiento de la neoplasia maligna puede resolver las perturbaciones del sueño. Cuando las perturbaciones del sueño son causadas por los síntomas del cáncer o su tratamiento, las medidas para controlar o aliviar los síntomas suelen ser la clave para resolver las perturbaciones del sueño. Para el manejo de las perturbaciones del sueño, se combinan enfoques no farmacológicos y farmacológicos individualizados para el paciente:

- Manejo no farmacológico.
- Manejo farmacológico.

Manejo no farmacológico de las perturbaciones del sueño

El medio ambiente se puede modificar para reducir la alteración del sueño. Minimizar el ruido, atenuar o apagar las luces, ajustar la temperatura de la habitación y consolidar las tareas de asistencia al enfermo para disminuir el número de las interrupciones; esto pueden aumentar la duración de sueño ininterrumpido.

Otras acciones o intervenciones que pueden promover el descanso son las siguientes:

- Mantener la piel del paciente limpia y seca.
- Dar fricciones de espalda o masajear las áreas del cuerpo para brindar bienestar al paciente (por ejemplo, masajes en las prominencias óseas, la cabeza y el cuero cabelludo, los hombros, las manos y los pies).
- Mantener la cama o las superficies de los dispositivos de soporte (sillas y almohadas) limpias, secas y sin arrugas.
- Asegurarse de que haya suficientes frazadas para mantener el calor.
- Regular la ingestión de líquidos para evitar que el paciente se despierte frecuentemente para evacuar.
- Promover que el paciente vacíe el intestino y la vejiga antes de dormir.
- Fomentar una función intestinal óptima (mayor cantidad de líquidos, fibras alimenticias, y uso de suavizantes de heces y laxantes).
- Emplear un catéter condón para la incontinencia nocturna.
- Suministrar un bocadillo de alto contenido proteico 2 horas antes del momento de acostarse, por ejemplo: leche tibia, ya que la temperatura libera mayor precursor de melatonina y ayuda a conciliar el sueño, pavo u otros alimentos de alto contenido de triptófano.

- Evitar bebidas con cafeína u otros estimulantes, incluso suplementos alimentarios que promuevan cambios en el metabolismo y supriman el apetito.
- Instar al paciente a usar ropa holgada y suave.
- Facilitar la comodidad a través de cambios de posición y apoyo con almohadas, según sea necesario.
- Alentar al paciente a que haga ejercicio o actividades a más tardar 2 horas, antes de acostarse.
- Alentar al paciente a mantener horarios regulares para acostarse y para levantarse.
- Reducir y coordinar los contactos necesarios del personal de cabecera, para los enfermos hospitalizados.

Las intervenciones psicológicas se dirigen a ayudar al paciente a enfrentar situaciones difíciles mediante educación, apoyo y reafirmación. A medida que el paciente aprende a enfrentar la tensión que provocan la enfermedad, la hospitalización y el tratamiento, el sueño puede mejorar. Se debe promover la comunicación, la expresión verbal de preocupaciones y la franqueza entre el paciente, la familia y el equipo de atención de la salud. Los ejercicios de relajación y de autohipnosis efectuados a la hora de acostarse, pueden ayudar a fomentar la calma y el sueño. Las intervenciones cognitivo conductuales que disminuyen el sufrimiento relacionado con el insomnio temprano, y el cambio de la meta de “necesidad de dormir” a “tan sólo relajamiento”, pueden disminuir la ansiedad y fomentar el sueño.

La terapia cognitivo conductual (TCC) administrada por psicólogos ha mostrado ser prometedora, para el tratamiento del insomnio en los pacientes de cáncer. La TCC se relacionó con mejoras considerables y sostenidas en varios aspectos del sueño. Estas mejoras se evaluaron tanto subjetivamente (diario de sueño), como objetivas (actigrafía). Además, los pacientes del grupo de TCC mostraron mejoras considerables en relación con la fatiga, la ansiedad y los síntomas depresivos, y notificaron una mejor calidad de vida que los pacientes que recibieron el tratamiento habitual.

Se ha encontrado que muchas de las personas que sufren de insomnio tienen malos hábitos de higiene del sueño (como fumar y tomar alcohol antes de irse a dormir), que pueden agravar o perpetuar este trastorno. Por lo tanto, una evaluación completa sobre la higiene del sueño (por ejemplo, tiempo que se permanece en la cama, siestas durante el día, consumo de cafeína, alcohol o comidas pesadas, picantes o dulces, ejercicio y ambiente para dormir) y el uso de estrategias de manejo conductual (por ejemplo, hora fija para acostarse, restricción de los hábitos de fumar, comer y consumir alcohol por lo menos de 4 a 6 horas antes de acostarse y mucho ejercicio), pueden resultar eficaces para reducir la perturbación del sueño.

Manejo farmacológico de las perturbaciones del sueño

National Cancer Institute, www.cancer.gov/espanol

Cuando las perturbaciones del sueño no se resuelven con otras medidas de cuidados médicos de apoyo, puede resultar útil el uso a corto plazo o intermitente, de medicamentos para dormir (hipnóticos). Sin embargo, el uso prolongado de éstos, para controlar el insomnio persistente puede perjudicar los patrones naturales del sueño (es decir, privación del sueño de movimientos oculares rápidos [sueño MOR]) y alteración de las funciones fisiológicas. El uso prolongado (> 1 a 2 semanas) de estos medicamentos puede generar

tolerancia, dependencia psicológica y física, intoxicación y resaca por medicamentos.

El zolpidem (un fármaco más nuevo), supuestamente no se relacionó con tolerancia, dependencia, alteraciones de los ciclos de sueño o retorno del insomnio. El tartrato de zolpidem se recomienda a una dosis para ser administrada entre 5 a 10 mg, dependiendo de la edad, condición física y médica u otros factores asociados medioambientales; unos 30 minutos antes de acostarse, sin exceder 4 semanas, se recomiendan 2 semanas con retirada gradual. Con este medicamento no existen estudios de su uso específico en pacientes con cáncer.

Las benzodiazepinas se utilizan ampliamente para el control de las perturbaciones del sueño. Cuando se usan como complemento de otro tratamiento durante periodos cortos de tiempo, estos fármacos son seguros y eficaces para producir un sueño natural, ya que perturban menos el sueño MOR, que otros hipnóticos. En dosis bajas, las benzodiazepinas tienen un efecto ansiolítico; en dosis elevadas, el efecto es hipnótico. Las sustancias que se utilizan con frecuencia como ayuda para conciliar el sueño no se han estudiado para pacientes de cáncer, se realizó un ensayo clínico aleatorio doble ciego de triazolam controlado por placebo, en el que participaron mujeres con cáncer de mama sometidas a cirugía inicial del seno. El fármaco resultó ser superior al placebo para mejorar el sueño y el descanso. El resto de la literatura médica en relación con estudios empíricos y ensayos aleatorios controlados de sustancias para el tratamiento de los trastornos del sueño, es escasa y principalmente de carácter anecdótico.

Las benzodiazepinas difieren entre ellas por la duración de su acción y su farmacocinética. La enfermedad hepática tiene menos efecto en el metabolismo del lorazepam, oxazepam y temazepam, que en el metabolismo de otras benzodiazepinas. Mientras que las sustancias de acción prolongada pueden producir malestar durante el día, las sustancias de acción a corto plazo se relacionan con mayor frecuencia con dependencia, retorno del insomnio, insomnio de las primeras horas de la mañana, ansiedad durante el día y efectos serios de abstinencia, por ejemplo, convulsiones. Se puede hacer las siguientes caracterizaciones generales:

- Las benzodiazepinas de acción intermedia y de corto plazo, se caracterizan por periodos de semidesintegración de 4 a 24 horas.
- Las benzodiazepinas de acción a corto plazo se caracterizan por los siguientes efectos:
 1. Pocos metabolitos activos.
 2. Con poca frecuencia, acumulación con dosis múltiples.
 3. Efecto mínimo en la eliminación del fármaco por edad y hepatopatía.
- Las benzodiazepinas de acción prolongada se caracterizan por los siguientes efectos:
 1. Periodos de semidesintegración de más de 24 horas.
 2. Metabolitos farmacológicamente activos.
 3. Acumulación con dosis múltiples.

4. Deterioro de la eliminación del fármaco en pacientes de edad avanzada y en aquellos con hepatopatía.

El clonazepam ha sido utilizado en población infantil con diagnóstico de cáncer en apoyo para conciliar el sueño cuando existe dificultad en iniciar, mantener o finalizar de manera satisfactoria el mismo, se observa reducción significativa en los síntomas de ansiedad que acompañan a la mayoría de esta población, que presenta el diagnóstico de cáncer en alguna de sus modalidades de presentación, incluso en síntomas depresivos, aunque cuando la afectación emocional es catalogada como depresión con características de moderada a grave suele indicarse concomitante un antidepresivo del tipo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina con buenos resultados, por ejemplo, la fluoxetina.

Esta combinación ha resultado efectiva, segura, tolerable y, cabe mencionar que económica, tomando en cuenta el costo que conlleva el tratamiento del cáncer. El uso del clonazepam en esta edad se facilita por la presentación en solución gotas, que es cómoda para el graduar dosis pequeñas en cuanto a respuesta. No se recomienda el uso prolongado del mismo, coincide con la mayoría de las benzodiazepinas en un uso de máximo 4 semanas, valorando a las 2 semanas su disminución gradual hasta suspender; en algunos casos especiales revalorar uso-beneficio por un especialista.

Los medicamentos sin benzodiazepinas para ayudar el sueño incluyen antidepresivos, antihistamínicos y antipsicóticos. Los antihistamínicos han sido fármacos populares para el control de trastornos del sueño entre los pacientes de cáncer. Las propiedades anticolinérgicas de los antihistamínicos alivian la náusea y el vómito, además del insomnio. Estos fármacos se deben emplear con cuidado porque se pueden presentar sedación diurna y delirio, especialmente en los pacientes de edad más avanzada. Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina o la doxepina, pueden ser eficaces tanto para pacientes que no están deprimidos como para aquellos que lo estén. Cuando se administran a la hora de acostarse, estos sedantes pueden eliminar la necesidad de un hipnótico adicional.

Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos pueden servir como sustancias eficaces para promover el sueño, y se pueden convertir en el tratamiento preferido para el insomnio de los pacientes, que tienen dolor neuropático y pérdida de apetito (por ejemplo, doxepina 50 a 100 mg al acostarse, amitriptilina 25 a 100 mg al acostarse). En dosis bajas, la trazodona (50 a 150 mg) puede fomentar el sueño y, con frecuencia, se combina con otros antidepresivos (por ejemplo, 20 mg de fluoxetina en la mañana) para los pacientes con insomnio que están deprimidos. Un antidepresivo muy singular, la mirtazapina, se utilizó clínicamente para tratar la depresión e inducir el sueño, también para estimular el apetito y reducir la náusea, al usarse en dosis bajas a la hora de acostarse.

Los efectos hipnóticos de la marihuana (tetrahidrocannabinol [THC]) son similares a los efectos de los hipnóticos convencionales en la reducción del sueño de REM. Sin embargo, los efectos secundarios que se experimentan antes de la

inducción del sueño y la resaca, hacen que el uso de THC sea menos aceptable que el de las benzodiazepinas.

Los neurolépticos de baja potencia son útiles para fomentar el sueño en pacientes con insomnio relacionado con síndromes orgánicos mentales y delirio.

Los barbitúricos por lo general, no se recomiendan para el control de las perturbaciones del sueño de los pacientes de cáncer. Los barbitúricos tienen varios efectos adversos, incluso la tolerancia a los mismos y además, tienen un margen estrecho de inocuidad.

La mayoría de los hipnóticos son inicialmente efectivos, pero pierden eficacia cuando se usan con regularidad y se pueden convertir en una causa principal de las perturbaciones del sueño⁷.

Conclusión

Los pacientes con cáncer sufren de alteraciones en su estado emocional lo que repercute en el diagnóstico de un trastorno mental, los mismos medicamentos aplicados para el tratamiento de cáncer causan cambios a nivel orgánico y emocional, es por esto, que es necesario encontrar la sintomatología correcta y ofrecerles un tratamiento psicológico que les ayude a sobrellevar la enfermedad.

Los trastornos del sueño son comunes en los pacientes con cáncer y no hay suficiente literatura que nos hable de ello, por lo cual se hace necesario plantear un proyecto de investigación con la población que contamos en el Instituto Nacional de Cancerología, para tener una idea de qué factor emocional causa dicho trastorno y a su vez, capacitar al personal de salud para la detección temprana e intervención oportuna con un equipo multidisciplinario en el beneficio del paciente.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Consultado el 11 de mayo de 2011. <http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer>
2. Velázquez-Martínez AG, García-Cerón MA, Alvarado-Aguilar Salvador, et al. Cáncer y Psicología. GAMO 2007;6(3):71-75.
3. Consultado el 17 de marzo de 2013. http://www.infocop.es/view_article.asp?id=521
4. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales texto revisado. Barcelona, España: Masson, S.A.; 2002.
5. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. J Clin Oncol 2001;19:895-908.
6. Maté J, Hollenstein MF, Gil FL. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. Rev Interdiscip Psicooncol 2004;1(2-3):211-230.
7. Consultado el 17 de marzo de 2013. www.cancer.gov/espanol



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión

Oscar Galindo-Vázquez^{a,*}, Hortensia Pérez-Barrientos^b, Salvador Alvarado-Aguilar^c, Edith Rojas-Castillo^c, Miguel Ángel Álvarez-Avitia^d y José Luis Aguilar-Ponce^d

^a Doctorado en Psicología y Salud, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Psiquiatría, México D.F., México

^b Especialidad de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^c Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^d Subdirección de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Efectos; Terapia Cognitivo Conductual; Pacientes; Oncología; México.

Resumen La terapia cognitivo conductual (TCC) ha mostrado eficacia consistente en el bienestar psicológico del paciente oncológico. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura reportada en MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, *Psychology and Behavioral Sciences Collection* en el periodo de 2005 a 2010, sobre los efectos de la TCC en el paciente oncológico. Se incluyeron artículos de TCC en pacientes oncológicos en tratamiento o seguimiento, en los que la evaluación de los trastornos y/o objetivos terapéuticos fuera con base en instrumentos válidos y confiables y las intervenciones describieran las técnicas CC empleadas. Se identificaron 25 estudios originales, se observó consistencia respecto a los efectos benéficos de la TCC en indicadores de la calidad de vida como: depresión, ansiedad, insomnio, dolor, disfunción cognitiva y fatiga; así como manejo de obesidad y sobrepeso en pacientes en seguimiento. No se identificaron estudios realizados en México. Se recomienda realizar más estudios para incrementar la evidencia respecto los efectos principalmente a largo plazo y en poblaciones poco representadas en los estudios revisados.

* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 5628 0400, ext. 251. Correo electrónico: psigalindo@yahoo.com.mx (O. Galindo-Vázquez).

KEYWORDS

Effects; Cognitive Behavioral Therapy; Patient; Oncology; Mexico.

Cognitive behavioral therapy effects in cancer patients: a review

Abstract Cognitive behavioral therapy (CBT) has shown consistent efficacy in relation to improved psychological well-being of cancer patients. Objective: To review the literature reported in MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, Psychology and Behavioral Sciences Collection in the period from 2005 to 2010 on the effects of CBT in cancer patients. The articles covered the following criteria: Patients on any type or combination of medical treatment, or in follow-up period, evaluation of disorders and/or therapeutic targets based on valid and reliable instruments, and interventions that describe the techniques used CC. We identified 25 original studies, which are consistent with respect to the beneficial effects of CBT on various indicators of quality of life, inside of which is depression, anxiety, insomnia, pain, cognitive dysfunction and fatigue, as well as management of obesity and overweight in patients at follow-up. No studies conducted in Mexico. We recommend further studies to increase the evidence about the effects long term primarily in populations underrepresented in the studies reviewed.

Introducción

De acuerdo a Trull y Phares (2003)¹, la terapia cognitivo conductual (TCC) es una alternativa psicoterapéutica, que recalca la función del pensamiento en la etiología y conservación de los problemas psicológicos. Las técnicas cognitivas conductuales modifican los patrones que contribuyen a los problemas de los pacientes; también pueden emplear principios del condicionamiento y el aprendizaje para modificar comportamientos problemáticos².

Existen diversas variantes de TCC, éstas van unidas por la premisa de que los problemas psicológicos se derivan de patrones distorsionados del pensamiento, que influyen en el estado de ánimo y en la conducta de los pacientes, estos patrones exacerban y consolidan estos problemas³.

De acuerdo con Enright (1997)⁴, los elementos de la TCC son:

- Explicación y discusión detallada del modelo cognitivo conductual.
- Monitoreo y detección diaria de situaciones, pensamientos y sentimientos.
- Identificación de la relación entre pensamientos, sentimientos y comportamientos.
- Análisis de la evidencia de pensamientos y creencias.
- Entrenamiento en la modificación de pensamientos negativos.
- Modelamiento y modificación de conductas.

TCC en el paciente oncológico

La TCC en el tratamiento psicosocial en pacientes oncológicos, han mostrado efectos positivos más consistentes (Cwikel, Behar y Rabson-Hare, 2000)⁵.

Los objetivos de la TCC en cáncer se dividen en dos grupos: 1) Abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento, periodo de seguimiento y, 2) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como: náusea, vómito, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual². La TCC ha mostrado eficacia disminuyendo niveles de estrés, ansiedad, depresión, dolor, fatiga, insomnio

y promoviendo estrategias de afrontamiento más adaptativas en el paciente oncológico⁶⁻⁹.

El objetivo del presente trabajo fue revisar la literatura médica reportada en MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, *Psychology and Behavioral Sciences Collection* y *MedicLatina*, en el periodo de 2005 a 2010.

Método

Los artículos incluidos cubrieron los siguientes criterios: 1) Pacientes en cualquier tipo o combinación de tratamiento oncológico, o en periodo de seguimiento. 2) Evaluación de los trastornos y/o objetivos psicoterapéuticos, con base en instrumentos válidos y confiables. 3) Descripción de las técnicas terapéuticas empleadas.

Resultados

De un total de 45 artículos en el periodo 2005-2010, se incluyeron 24 estudios de acuerdo a los criterios de inclusión: 90% de los estudios muestran algún tipo de efecto benéfico de la TCC, en diferentes indicadores. La mayor parte de los efectos más benéficos fueron observados en: depresión, ansiedad, trastornos del dormir, fatiga, dolor y estrés¹⁰⁻²⁷; escasos estudios reportaron mejorías en el manejo de obesidad y sobrepeso de pacientes en seguimiento²⁸, síntomas de menopausia²⁹, imagen corporal, autoestima y sexualidad³⁰, disfunción cognitiva³¹ y síntomas asociados³². El grupo de pacientes más representado fue de cáncer de mama. Los instrumentos más empleados fueron el HADS, BDI y BAI. La mayor parte de los artículos fueron identificados en el periodo de 2010. No se identificaron estudios realizados en México (tabla 1).

Discusión

Consistente con la literatura médica, previa depresión y ansiedad fueron las problemáticas más intervenidas¹⁰⁻¹⁷, seguida por el tratamiento de trastornos del dormir en poblaciones diversas, desde pacientes con enfermedad metastásica y en seguimiento¹⁸⁻²¹ y tratamiento de fatiga, mayormente en pacientes en periodo de seguimiento²¹⁻²⁵. En relación a la combinación de la TCC con otras modalidades

Tabla 1 Descripción de los estudios consultados

McKiernan et al. 2010	69	Cáncer de mama estadio I y II, que terminaron tratamiento médico. (TCC 36) (GC 33).	Evaluar una TCC manualizada.	Inventario de Calidad de Vida (EORTC), Perfil de estado de ánimo (POMS), Inventario breve de síntomas (BSI), Cuestionario de problemas y metas del paciente (PPGQ) y Cuestionario de uso de servicios (SUQ).	Mejoría en severidad problema ($p < .05$). Impacto del problema ($p < 0.05$). Capacidad de afrontamiento ($p < 0.05$). Logro de metas de pre-a post-tratamiento ($p < 0.05$).	La TCC grupal breve es eficaz en el ajuste psicológico, mejora los niveles de ansiedad en la etapa inicial. Se requiere más Investigación para evaluar la eficacia del programa a largo plazo en pacientes con niveles elevados de angustia y limitados recursos de afrontamiento.
Kwekkeboom et al. 2010	30	Dx. metastásico o recurrente.	Evaluar la TCC para el dolor, fatiga, y trastornos del sueño.	Inventario breve de dolor, Inventario breve de fatiga, Inventario de síntomas e Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.	Disminuyeron los niveles de dolor, fatiga y sueño ($p < 0.001$).	La TCC parece ser viable para reducir la gravedad de dolor, fatiga y trastornos del sueño.
DuHamel et al. 2010	81	Sobrevivientes de trasplantes de células hematopoyéticas con niveles elevados de estrés (TCC 47) (GC 34).	Efectos de la TCC vía telefónica para aminorar depresión y síntomas de estrés posttraumático.	BSI, Entrevista clínica estructurada SCID-I/P, Lista de chequeo para estrés posttraumático (PCL), Índice de severidad global (GSI), y Escala para estrés posttraumático.	Menos síntomas de estrés posttraumático relacionado con la enfermedad ($p < 0.001$). Menos evitación ($p < 0.001$), Menos ideas intrusivas, estrés general y síntomas depresivos ($p < 0.005$).	La TCC administrada telefónicamente es eficaz para disminuir la sintomatología del estrés posttraumático relacionado con la enfermedad y el estrés en general.
Greer et al. 2010	3	Cáncer pulmonar metastásico.	Describir un enfoque de TCC adaptado a las necesidades de este grupo de pacientes para ansiedad y calidad de vida.	Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), Escala de evaluación funcional de cáncer de pulmón (FACT-L) y Escala de impresión clínica global (CGI).	Se identificaron mejoras en ansiedad, evaluación clínica global e impresión clínica global ($p < 0.05$).	Mostraron mejorías 2 casos. El tratamiento requiere asistir a una clínica ambulatoria lo que limita su utilidad para pacientes con dificultad para salir de casa. Evitación cognitiva y conductual son estrategias desadaptativas asociadas con la enfermedad.
Hopko et al. 2010	2	Cáncer de mama en estadio I y II, con Dx. de depresión mayor.	Evaluar la efectividad de la TCC en la sintomatología depresiva.	HAM-D, BAI, Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), Inventario de Calidad de vida (QOLY), Cuestionario de Salud SF-36, Escala de percepción de soporte social (MSPSS).	Se identificaron mejoras en depresión, ansiedad, rol emocional, rol físico y funcionamiento social ($p < 0.05$).	La TCC es efectiva en el tratamiento de depresión, ansiedad, funcionamiento físico así como en la interacción social del paciente.

Van Weert et al. 2010	147	Sobrevivientes de diferentes tipos de cáncer. (TCC + EF 76) (EF 71).	Comparar el efecto de la TCC + entrenamiento físico (EF) y EF solo, en la fatiga relacionada con el cáncer.	Inventario multidimensional de fatiga (MFI).	El EF solo reporto disminución de fatiga general ($p=0.007$), física ($p=0.001$), mental ($p=0.04$) y mejora en reducción de activación ($p=0.02$), en comparación con la TCC + EF que reporto reducción solo en fatiga física ($p=0.005$).	El EF es igualmente eficaz o más eficaz que el EF + TCC en la reducción de la fatiga, lo que sugiere que la TCC no tiene efectos beneficiosos más allá de los beneficios del EF.
Goedendorp et al. 2009	220	Diferentes procesos oncológicos. (TCC 75) (IE 72) (GC 71).	Evaluar la eficacia de la TCC y la intervención de enfermería (IE) en la actividad física (AF) y disminución de fatiga.	SF-36, Subescala de fatiga de la lista de chequeo individual de fortalezas (CIS), Lista de chequeo de síntomas (SCL-90) y EORTC QLQ-C30.	El grupo de TCC mostro menos fatiga en comparación con el grupo de IE ($p=.019$) y el GC ($p=0.005$). Entre el GC y el grupo de enfermería no hubo diferencias significativas ($p=1.000$).	La TCC fue efectiva en reducir la fatiga. La intervención usual de enfermería no fue efectiva. La actividad física no medio el efecto de la TCC en la fatiga.
Hunter et al. 2009	17	Sobrevivientes de cáncer de mama con síntomas de menopausia posterior a tratamiento.	Evaluar la efectividad de la TCC para aliviar síntomas de menopausia posterior a Tx.	SF-36 y Escala de Valoración de problemas (HFRS), Cuestionario de salud de la mujer (WHQ), Escala de Creencias respecto a los sofocos (HFRS).	Disminuyeron sofocos, sudoración nocturna ($p<0.02$), calificación del problema ($p<0.0001$), depresión y ansiedad ($p<0.02$), limitación del rol emocional ($p<0.03$), salud mental ($p<0.0001$), vitalidad ($p<0.001$) y salud en general ($p<0.0001$).	La TCC puede ofrecer una opción viable para las mujeres con síntomas menopáusicos después del tratamiento del cáncer de mama. Aún se necesitan más evidencia.
Schnur et al. 2009	40	Dx. de cáncer de mama en Radioterapia. (TCC + Hipnosis 20) (GC 20).	Efectividad de la TCC+H para reducir afecto negativo y aumentar el afecto positivo.	Perfil del estado de ánimo (POMS), Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), Subescala de Neuroticismo del Inventario de los cinco factores (NEO-N) y Autoregistro de estado de ánimo.	La TCC+H presento menores niveles de afecto negativo ($p=0.0007$) e incremento de afecto positivo ($p=0.0035$), en la radioterapia. En relación con el GC, el TCC+H mostro más afecto positivo ($p=0.0113$) y menos afecto negativo ($p=0.0027$).	La TCC más hipnosis tiene el potencial para mejorar la experiencia afectiva de las pacientes con cáncer de mama en radioterapia.
Espie et al. 2008	106	Diferentes tipos de Dx. de cáncer, con insomnio. (TCC 67) (GC 39).	Eficacia de la TCC para el insomnio.	HADS, Escala general de evaluación funcional de tratamiento (FACT-G), Inventario de síntomas de fatiga (FSI).	Disminuyen los niveles de depresión ($p=0.004$), síntomas de fatiga ($p<0.001$) y mejora el funcionamiento físico ($p<0.001$) y calidad del sueño ($p<0.001$).	La TCC para el insomnio puede ser clínicamente eficaz y viable en pacientes con diferentes Dx.
Moorey et al. 2008		Diferentes Dx. en estadios avanzados. (TCC 45) (Tratamiento usual 35).	Evaluar una TCC dirigida a reducir síntomas de ansiedad y depresión.	HADS, MSPSS, Escala de ajuste mental ante el cáncer (MAC), Cuestionario de afrontamiento ante el cáncer (CCQ) y Escala de funcionalidad (ECOG).	Se identificaron menores niveles de ansiedad en el grupo de TCC ($p = 0.01$). No se identificaron efectos en los niveles de depresión.	La TCC tuvo efectos benéficos en pacientes en escenarios paliativos, principalmente en relación a los niveles de ansiedad.

Hopko et al. 2008	18	Depresión mayor con diferentes Dx. de cáncer.	Efectividad de la TCC en pacientes con depresión mayor en tx. médico.	HAM-D, BDI, BAI, SF-36, QOLY, MSPSS, Escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos (CES-D).	Las medidas de depresión ($p<.001$), ansiedad ($p<.05$), calidad de vida ($p<.01$) y resultados médicos ($p<.05$) mostraron mejoría significativa.	Las TCC pueden representar un tratamiento que puede mejorar los resultados psicológicos y de la calidad de vida entre los pacientes con cáncer.
Narvaez et al. 2008	38	Ca. de mama en periodo de seguimiento.	Eficacia de la TCC en imagen corporal- autoestima- sexualidad y ánimo.	BDI, STAI, Escala de Autoestima de Rosenberg y Escala de Imagen Corporal de Hopwood.	El tratamiento produjo mejoras significativas en comparación con el grupo control en depresión ($p=0.005$), ansiedad ($p=0.002$), autoestima ($p=0.001$) e imagen corporal ($p=0.014$).	La TCC es eficaz para mejorar autoestima, imagen corporal y sexualidad en pacientes con cáncer de mama en seguimiento.
Gielissen et al. 2007	68	Sobrevivientes de diferentes tipos de cáncer. (TCC 36) (GC 32)	Efecto de la TCC en la fatiga y bienestar psicológico.	CIS, Perfil del impacto de la enfermedad (SIP-8), Escala del impacto del evento, Escala de aceptación al cáncer (CAS), Escala de autoeficacia, Subescala de actividad física (QLQ-C30) e Inventario de apoyo social (SSL).	La TCC disminuyó la severidad de fatiga, discapacidad funcional y mejor bienestar psicológico ($p<0.005$). Estas diferencias se mantuvieron durante el periodo de seguimiento ($p<0.005$).	La TCC tiene efectos benéficos en la reducción de la fatiga
Epstein et al. 2007	72	Ca. de mama en seguimiento, con insomnio. (TCC 34) (GC38).	Eficacia de TCC para el insomnio.	Autoregistros de sueño y actigrafía	Se identificaron mejoras en sueño total ($p=0.02$), tiempo de sueño durante la noche ($p=0.01$) y calidad del sueño ($p=0.001$).	La TCC muestra beneficios consistentes en diferentes indicadores de trastornos del dormir.
Mefferd et al. 2007	70	Sobrevivientes de Ca. de mama con obesidad o sobrepeso.	Efecto de una TCC grupal para la pérdida de peso a través de ejercicio y modificación de la dieta.	Medidas antropométricas y análisis de laboratorio.	Peso, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, grasa del tronco, piernas, cintura y circunferencia de la cadera, niveles de triglicéridos y de colesterol disminuyeron en la TCC ($p<0.05$).	La TCC grupal puede ayudar a controlar el peso y reducir la obesidad y sobrepeso. Se necesitan estudios adicionales para determinar los efectos de la TCC en la recurrencia de la enfermedad y sobrevida
Penedo et al. 2007	71	Carcinoma prostático localizado que terminaron tratamiento. (TCC 41) (GC 30)	Eficacia de una TCC grupal dirigida al manejo del estrés.	FACT-G e Índice compuesto para la función sexual en cáncer de próstata (EPIC).	Mejoría en el bienestar total ($p<0.01$). La TCC fue predictor de bienestar físico ($p<0.03$), bienestar emocional ($p<0.03$) y mejoras en función sexual ($p=0.002$) en relación con el GC.	La participación en una TCC grupal muestra diversos beneficios en la calidad la de vida de pacientes tratados por carcinoma prostático localizado.
Ferguson et al. 2007	29	Ca. de mama que terminaron Tx., que habían reportado quejas con respecto a memoria y atención.	TCC dirigida a ayudar a sobrevivientes de Ca. de mama para manejar disfunción cognitiva asociada a la quimioterapia.	CES-D, STAI, Test de aprendizaje verbal de California, Escala de memoria de Wechsler, Subescala de dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler, Test de prueba de decisiones y Test de Stroop.	Mejoras en la disfunción cognitiva ($p<.0001$), calidad de vida ($p<0.05$) así como en los dominios de función ejecutiva y verbal ($p<0.0001$).	La TCC parece ser una intervención factible que justifica la evaluación y tratamiento de los sobrevivientes de cáncer que sufren de disfunción cognitiva persistente, al mejorar algunos dominios neuropsicológicos y de calidad de vida.

Bellver et al. 2007	91	Ca. de mama en seguimiento.	Analizar la eficacia de la TCC grupal en el estado emocional y calidad de vida.	HADS y Cuestionario para la evaluación funcional del tratamiento de cáncer de mama.	Menores niveles de ansiedad y depresión ($p<0.01$). Calidad de vida mejora en el seguimiento ($p<0.001$). En las subescalas del CV mejora el estado emocional ($p<0.001$) y funcional ($p<0.05$).	Los resultados demuestran la efectividad de la TCC en el estado emocional y la calidad de vida.
Cohen et al. 2007	114	Ca. de Mama, estadio I y II, en radioterapia o quimioterapia.	Efectividad de la TCC en comparación con solo relajación, imaginación guiada y GC.	BSI, FSI, GSI, Escala de percepción de estrés, Cuestionario breve de sueño MSQ y Cuestionario multidimensional de locus de control de la salud (MHLC).	Severidad global, estrés, dificultades del sueño y fatiga disminuyeron ($p<0.001$) en TCC y relajación, en comparación con el GC. Locus de control externo respecto a la salud disminuyó en la TCC ($p<0.001$)	TCC e imaginación guiada reducen el estrés psicológico, la TCC redujo el locus de control externo respecto a la salud, y la imaginación guiada muestra ventajas en reducir la fatiga y mejorar la calidad de sueño.
Pocino et al. 2007	44	Ca. de mama. (TCC 26) (GC 18).	Evaluar el efecto de la TCC en las alteraciones psicológicas	BDI, STAI y Escala de Alexitimia de Toronto.	Disminución en los niveles de ansiedad estado ($p<0.02$).	La TCC puede disminuir los niveles de ansiedad que frecuentemente acompañan a la enfermedad.
Griessen et al. 2006	98	Sobrevivientes de diferentes tipos de Dx. (TCC 50) (GC 48).	Evaluar los efectos de la TCC en fatiga de sobrevivientes de cáncer.	Escala de severidad de fatiga CIS, Perfil del impacto de la enfermedad SIP-8 y Lista de síntomas.	Disminución en severidad de fatiga y deterioro del funcionamiento ($p=0.001$). A seis meses de seguimiento la TCC mostró menor severidad de la fatiga ($p=0.00$) y deterioro funcional ($p=0.001$).	La TCC tiene un efecto clínicamente relevante en la reducción de fatiga y el deterioro funcional en sobrevivientes de cáncer.
Savard et al. 2005	57	Ca. de mama con trastornos del dormir, que terminaron Tx. médico (TCC 27) (GC 30).	Efecto de la TCC en la calidad del sueño.	SCID , HADS, MFI, EORTC QLQ-C30+3, Entrevista de Insomnio (IIS), Autoregistro de sueño, Polisomnografía e Índice de severidad de insomnio (ISI).	Mejoría en sueño ($p<0.01$), reducción de ingesta de medicamentos para dormir ($p<0.0001$), menores niveles de depresión y ansiedad ($p<0.05$) y mejor calidad de vida ($p<0.001$).	La TCC mostro mejoras en diferentes indicadores de calidad de sueño. Se identifico una reducción del uso de la medicamentes. Este estudio apoya la eficacia de la TCC para el insomnio secundario a cáncer de mama.
Sherwood et al. 2005	124	Diferentes tipos de cáncer en estadios avanzados (TCC 62) (GC 62).	Efecto de la TCC en la severidad de sintomatología asociada al tratamiento.	CES-D y lista de chequeo.	Los pacientes del grupo de TCC mostraron menor severidad de síntomas a las 10 y 20 semanas ($p=0.04$) en comparación con el grupo control.	La TCC muestra efectividad en aminorar la severidad de los síntomas en pacientes en estadios avanzados.

de intervención, su asociación con hipnosis muestra mejoras en la experiencia afectiva de las pacientes con cáncer de mama¹², con ejercicio físico y la modificación de la dieta coadyuva en el control de peso, reducción de obesidad y sobrepeso²⁸. Sin embargo, no se encontró evidencia asociada con ejercicio físico dirigido al control de fatiga, en comparación con el tratamiento estándar³³. Finalmente, es relevante la necesidad de mayor evidencia en grupos de pacientes con enfermedad metastásica, aunque la escasa evidencia disponible indica algunos beneficios terapéuticos.

Conclusiones

La efectividad de la TCC en el paciente oncológico indica que los efectos positivos en esta población son significativos. Se recomienda emplear la TCC en aquellos pacientes con morbilidad psicológica, así como realizar más estudios para incrementar la evidencia respecto a los efectos a largo plazo y en grupos de pacientes poco representados. Los resultados de esta revisión se limitan a las bases de datos consultadas.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Trull TJ, Phares EJ. Psicología Clínica. México: Thomson; 2003. p. 373-404.
- Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side-effects. *Journal of National Cancer Institute* 2001;93:810-823.
- Beck JS. Terapia cognitiva: Conceptos básicos y profundización. México: Gedisa; 2000. p. 17-30.
- Enright SJ. Cognitive behaviour therapy clinical applications. *BMJ* 1997;314:1811-1816.
- Cwikel J, Behar L, Rabson-Hare J. A comparison of a vote count and a meta-analysis review of intervention research with adult cancer patients. *Research on Social Work Practice* 2000;10(1):139-158.
- Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive Behavioral Therapy Techniques for Distress and Pain in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis 2010;29(1):17-27.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Canada AL. Psycho-educational intervention programs for patients with cancer. En: Baum A, Andersen BL, (eds.). *Psychosocial interventions for cancer*. Washington, DC: American Psychological Association; 2001.
- Fawzy FI, Fawzy NW. Group therapy in the cancer setting. *J Psychosomatic Research* 1998;45(3):191-200.
- Grossarth-Maticek R, Eysenck HJ. Creative novation behaviour therapy as a prophylactic treatment for cancer and coronary heart disease: Part I description of treatment. *Behavioral Research and Therapy* 1991;29(1):1-16.
- McKiernan A, Steggle S, Guerin S, Carr A. A Controlled Trial of Group Cognitive Behavior Therapy for Irish Breast Cancer Patients. *J Psychosocial Oncology* 2010;28:143-156.
- Hopko DR, Colman LK. The Impact of Cognitive Interventions in Treating Depressed Breast Cancer Patients. *Journal of Cognitive Psychotherapy. An International Quarterly* 2010;24(4):314-328.
- Schnur JB, David D, Kangas M, et al. A Randomized Trial of a Cognitive-Behavioral Therapy and Hypnosis Intervention on Positive and Negative Affect During Breast Cancer Radiotherapy. *J Clinical Psychology* 2009;64(4):433-455.
- Moorey S, Cort E, Kapari M, et al. A cluster randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for common mental disorders in patients with advanced cancer. *Psychological Medicine* 2008;1-11.
- Hopko DR, Bell JL, Armento M, et al. Cognitive-Behavior Therapy for Depressed Cancer Patients in a Medical Care Setting. *Behavior Therapy* 2008;39:126-136.
- Pocino M, Luna G, Canelones P, et al. La relevancia de la intervención psicosocial en pacientes con cáncer de mama. *Psicooncología* 2007;4(1):59-73.
- Greer JA, Park ER, Prigerson HG, et al. Tailoring Cognitive-Behavioral Therapy to Treat Anxiety Comorbid With Advanced Cancer. *J Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly* 2010;24(4):294-313.
- Bellver A. Eficacia de la terapia grupal en la calidad de vida y el estado emocional en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología* 2008;4(1):133-142.
- Espie CA, Fleming L, Cassidy J, et al. Randomized Controlled Clinical Effectiveness Trial of Cognitive Behavior Therapy Compared With Treatment As Usual for Persistent Insomnia in Patients With Cancer. *J Clinical Oncology* 2008;26(28):4651-4658.
- Epstein DR, Dirksen SR. Randomized Trial of a Cognitive-Behavioral Intervention for Insomnia in Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum* 2007;34(5):51-59.
- Savard J, Simard S, Ivers H, et al. Randomized Study on the Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Secondary to Breast Cancer, Part I: Sleep and Psychological Effects. *J Clinical Oncology* 2005;23(25):6083-6096.
- Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Wanta B. Feasibility of a Patient-Controlled Cognitive-Behavioral Intervention for Pain, Fatigue, and Sleep Disturbance in Cancer. *Oncology Nursing Forum* 2010;37(3):151-159.
- Goedendorp MM, Peters MEWJ, Gielissen MFM, et al. Is Increasing Physical Activity Necessary to Diminish Fatigue During Cancer Treatment? Comparing Cognitive Behavior Therapy and a Brief Nursing Intervention with Usual Care in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *The Oncologist* 2010;15:1122-1132.
- Cohen M, Fried G. Comparing Relaxation Training and Cognitive-Behavioral
- Group Therapy for Women With Breast Cancer. *Research on Social Work Practice* 2007;17(3):313-323.
- Gielissen MFM, Verhagen CAHVM, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *British J Cancer* 2007;97:612-618.
- Gielissen MFM, Verhagen S, Witjes F, et al. Effects of Cognitive Behavior Therapy in Severely Fatigued Disease-Free Cancer Patients Compared With Patients Waiting for Cognitive Behavior Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clinical Oncology* 2006;24(30):4882-4887.
- DuHamel KN, Mosher CE, Winkel G, et al. Randomized Clinical Trial of Telephone-Administered Cognitive-Behavioral Therapy to Reduce Post-Traumatic Stress Disorder and Distress Symptoms After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clinical Oncology* 2010;28(23):3754-3761.
- Penedo FJ, Traeger L, Dahn J, et al. Cognitive Behavioral Stress Management Intervention Improves Quality of Life in Spanish Monolingual Hispanic Men Treated for Localized Prostate Cancer: Results of a Randomized Controlled Trial. *International J Behavioral Medicine* 2007;14(3):164-172.
- Mefferd K, Nichols JN, Pakiz B, et al. A cognitive behavioral therapy intervention to promote weight loss improves body composition and blood lipid profiles among overweight breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:145-152.

30. Hunter MS, Coventry S, Hamed H, et al. Evaluation of a group cognitive behavioural intervention for women suffering from menopausal symptoms following breast cancer treatment. *Psycho-Oncology* 2009;18:560-563.
31. Narváez A, Rubiños C, Cortés-Funes F, et al. Valoración de la eficacia de una terapia grupal cognitivo conductual en la imagen corporal, autoestima, sexualidad y malestar emocional (ansiedad y depresión) en pacientes con cáncer de mama. *Psicooncología* 2008;1:93-102.
32. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology* 2007;16:772-777.
33. Sherwood P, Given BA, Given CW, et al. A Cognitive Behavioral Intervention for Symptom Management in Patients With Advanced Cancer. *Oncology Nursing Forum* 2005;32(6):1190-1198.
34. van Weert E, May AM, Korstjens I, et al. Cancer-Related Fatigue and Rehabilitation: A Randomized Controlled Multicenter Trial Comparing Physical Training Combined With Cognitive-Behavioral Therapy With Physical Training Only and With No Intervention. *Physical Therapy* 2010;90(10):1413-1425.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Integración de la imagen en la patología mamaria

Maria del Carmen Lara-Tamburrino^{a,*}, Alenka Ximena Tapia-Vega^a y Laura Yadira Quiróz-Rojas^b

^a *Imagen Mamaria, CT Scanner del Sur, México D.F., México*

^b *Resonancia Magnética, CT Scanner del Sur, México D.F., México*

PALABRAS CLAVE

Cáncer mamario; Mastografía; Ultrasonido; Resonancia magnética; PET-CT; México.

Resumen El diagnóstico certero de la patología mamaria adquiere particular relevancia a causa del aumento en la frecuencia universal de casos de cáncer mamario, y de la importancia de su descubrimiento en etapas tempranas de la enfermedad. Esto ha sido demostrado en las campañas de tamizaje con mastografías, pues en los países que se llevan a cabo se ha logrado disminuir la mortalidad por cáncer mamario y otorgar una mejor calidad de vida a las mujeres supervivientes a esa enfermedad.

En la actualidad, contamos con una amplia gama de métodos de imagen que nos permiten acercarnos a la posibilidad de lograr diagnósticos tempranos y conocer el avance del padecimiento con mayor precisión. Ahora bien, es menester contar con la capacitación de los radiólogos y personal técnico en esta variada metodología, así como desarrollar las habilidades y así conjuntar, tanto la información clínica, como los hallazgos de imagen para la integración de un diagnóstico que permita establecer tratamientos médicos o quirúrgicos adecuados y oportunos. Las variedades técnicas en uso para el diagnóstico temprano y certero de la patología mamaria son analizadas y discutidas en este artículo.

KEYWORDS

Breast cancer; Mammography; Ultrasound; Magnetic resonance; PET-CT; Mexico.

Imagenology integration in the breast pathology

Abstract The diagnostic accuracy in cases of breast pathology is particularly relevant because an important increment of mammary cancer has been observed all over the world, as well as the knowledge that when it is discovered at an early stage of the disease, the figures of mortality descend dramatically and the survival of patients, with a better life quality, is substantially improved.

* Autor para correspondencia: Rafael Checa N° 3, Colonia San Ángel, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01000, México D.F., México. Teléfono: (55) 5481 1980-89. Celular: (04455) 2737 2548. Fax: 5550 1620, 5682 0104. Correo electrónico: maria1@prodigy.net.mx (M. C. Lara-Tamburrino).

The early diagnosis of breast cancer must be made through image methods; the mammary screening programs, with mammography, have been successful in detecting the disease in a large number of patients globally.

On the other hand, such precise diagnosis requires, in a large number of cases, the use of other image technologies to confirm the presence of this malignancy and to let us know the progression and extent of the disease. Therefore several image methods should be applied, along with the accurate clinical information to achieve an early diagnosis of breast cancer. Those multimodal techniques are presented and discussed in this paper.

Introducción

El cáncer mamario es considerado un problema de salud universal, llevando al desarrollo de diversos métodos de imagen para permitir su detección, diagnóstico precoz y lo más certero posible, con el propósito de establecer de manera temprana el tratamiento que permita curar en algunos casos la enfermedad, o por lo menos mejorar el pronóstico, la sobrevida y optimizar la calidad de vida, en las mujeres supervivientes de tal padecimiento.

Es de gran utilidad conocer los alcances y limitaciones de los variados métodos de imagen para estudiar la patología mamaria, así como la combinación de ellos, sus cualidades, fallas y en cuáles casos está indicado el realizar dos o más estudios de imagen.

Métodos de imagen

Mastografía

La mastografía sigue siendo el único método para tamizaje en la población general^{1,2}. La Sociedad Americana de Cáncer, la recomienda en mujeres mayores de 40 años y en aquellas de menor edad, con factores de riesgo para búsqueda de cánceres clínicamente ocultos¹. En México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante, y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino³.

Se ha demostrado significativa reducción en la tasa de mortalidad por cáncer de mama, en pacientes que son sometidas a mastografía anual¹. En Estados Unidos se reporta en un 24%, en un estudio italiano hasta en un 50% y en el sueco en un 39%⁴.

La mastografía es menos sensible y específica en mujeres con mama densa, en terapia hormonal de reemplazo (THR) y en jóvenes.

De acuerdo a la edad de la paciente y a la densidad del tejido mamario, otras series demuestran una sensibilidad que varía del 63% para el extremadamente denso, hasta en un 87% en el fibroadiposo; 69% en mujeres de 40 a 44 años y 83% para aquellas de 80 a 89 años⁵.

La especificidad es del 89% para tejido extremadamente denso, y 97% para fibroadiposo. En mujeres sin THR, la especificidad es del 91% en aquellas de 40 a 44 años y del 94% en las de 80 a 89 años, con THR es del 92% para todas las edades⁵.

Del 10% al 20% de los cánceres palpables, pueden no ser visibles por mastografía convencional, este porcentaje se disminuye con la técnica digital debido a su constante

calidad y contraste de la imagen, así como por su amplio rango dinámico².

La mastografía digital representa un avance tecnológico en relación al sistema análogo⁴, sobre todo en mama densa y en la identificación y caracterización de microcalcificaciones, es significativamente superior a la analógica para la visibilidad del cáncer mamario, independientemente de la variedad histológica y la densidad mamaria⁶.

El costo del equipo es 3 a 5 veces más, que en el sistema convencional.

Otra de las ventajas del sistema digital son la rapidez en la adquisición con almacenamiento de la imagen, cada componente puede ser optimizado y/o manipulado para hacer más evidentes los hallazgos de una lesión sospechosa, y también ofrece la posibilidad de aplicaciones avanzadas no existentes en el sistema analógico, como la telemedicina, sustracción por energía dual, mastografía contrastada, biopsia digital y tomosíntesis (mastografía tridimensional), ésta última ya aceptada por la FDA a partir de enero del 2011, la cual consiste en una serie de imágenes tridimensionales, adquiridas en diferentes ángulos de la glándula mamaria, con baja dosis de radiación ionizante, lo cual elimina sobreposición de estructuras, y permite mejor valoración de los márgenes de una lesión (figs. 1A y B), reduce el número de proyecciones adicionales y por lo tanto, de compresiones mamarias así como de falsas positivas. Esta nueva tecnología es de gran utilidad en mama densa, asimetrías y distorsiones de la arquitectura⁶.

La detección asistida por computadora (CAD) puede ser utilizada tanto en la mastografía analógica como en la digital, funciona como un segundo lector y aumenta en combinación con el radiólogo, la sensibilidad en la detección del cáncer mamario hasta en un 19.5%.

La mastografía digitalizada o indirecta (CR) utiliza un mastógrafo analógico, y a través de una computadora copia la imagen latente en una placa luminiscente generalmente de fósforo. Este proceso dura aproximadamente de 5 a 10 minutos pero si es mayor de este tiempo, la imagen se degrada y produce múltiples artificios. Posteriormente, es leída en un digitalizador láser; en este sistema no es posible la telemedicina debido a que son imágenes de 35 a 60 Mb.

La detección de calcificaciones es igual a la de un mastógrafo analógico; este sistema tiene menor costo que la mastografía digital y aún no está aceptada por la FDA; es de gran utilidad en radiología convencional⁷.

Ultrasonido

Después de la mastografía, el ultrasonido es la modalidad más utilizada. Su papel principal está en el diagnóstico de

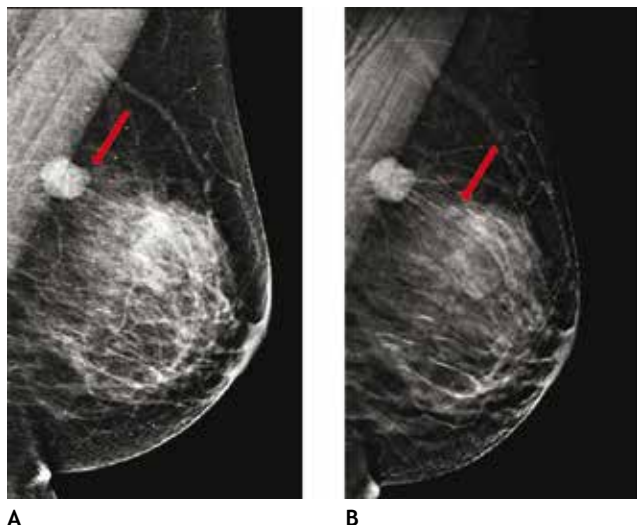


Figura 1 A) Mastografía digital: tumoración de contornos microlobulados en CSI. B) Tomosíntesis, se aprecian contornos espiculados con mayor claridad (flecha), BIRADS 5: cáncer ductal infiltrante.

quistes, caracterización de masas palpables mastográficamente indeterminadas, asimetrías en la densidad y distorsiones de la arquitectura.

Se ha reportado una sensibilidad del 68% al 98% en la detección del carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), en combinación con la mastografía. El ultrasonido es superior en identificar multifocalidad, multicentricidad, al comparar con la exploración clínica y la mastografía. También juega un papel importante en la toma de biopsias, y para localizar lesiones cuando son visibles a través de este método o son apreciadas en una sola proyección mastográfica⁶.

Es la técnica de elección en mujeres menores de 30 años, embarazadas y en periodo de lactancia; es útil en la valoración

de la región axilar cuando existe el diagnóstico de cáncer para establecer la sospecha de metástasis⁴, así también para evaluar los implantes mamarios y sus complicaciones.

Aunque el ultrasonido no es parte del protocolo estándar en la detección del cáncer mamario (tamizaje), puede ser útil en mujeres con mastografía normal y mama densa².

La exploración dirigida es rutinariamente usada en la mastografía diagnóstica para evaluar regiones de interés¹.

Resonancia magnética (RM)

Con el progreso en el campo de la imagen mamaria, la RM actualmente se usa como una herramienta complementaria, la cual no sustituye a la mastografía y al ultrasonido en el diagnóstico de la patología mamaria².

Las ventajas de la RM para la evaluación diagnóstica del cáncer mamario es el alto contraste de tejidos blandos, imagen multiplanar que permite la adquisición de cortes finos contiguos, con representación tridimensional y la ausencia de radiación ionizante¹. Ha demostrado alta sensibilidad en la detección de cáncer ductal infiltrante del 94% al 100%⁸, y en otras variedades histológicas la resonancia contrastada (dinámica) es mayor al 90%¹, pero no ha sido ampliamente aceptada para tamizaje, debido a la variable especificidad reportada del 37% al 97%⁷, y otros la mencionan del 37% al 100%¹.

Entre las aplicaciones clínicas más frecuentes de la RM están: la etapificación del cáncer mamario, ya que permite la medición precisa del tumor y respuesta a quimioterapia neoadyuvante, valoración de componente intraductal e invasión a otras estructuras, diagnóstico diferencial entre recurrencia vs. cicatriz, búsqueda de tumor primario oculto con metástasis axilares, valoración de implantes y sus complicaciones, tamizaje en pacientes con factores de alto riesgo, investigación de la etiología de galactorrea en pacientes con mastografía, ultrasonido y ductografía negativos; para localizaciones y biopsias en aquellas lesiones visibles únicamente por este método^{1,2}.

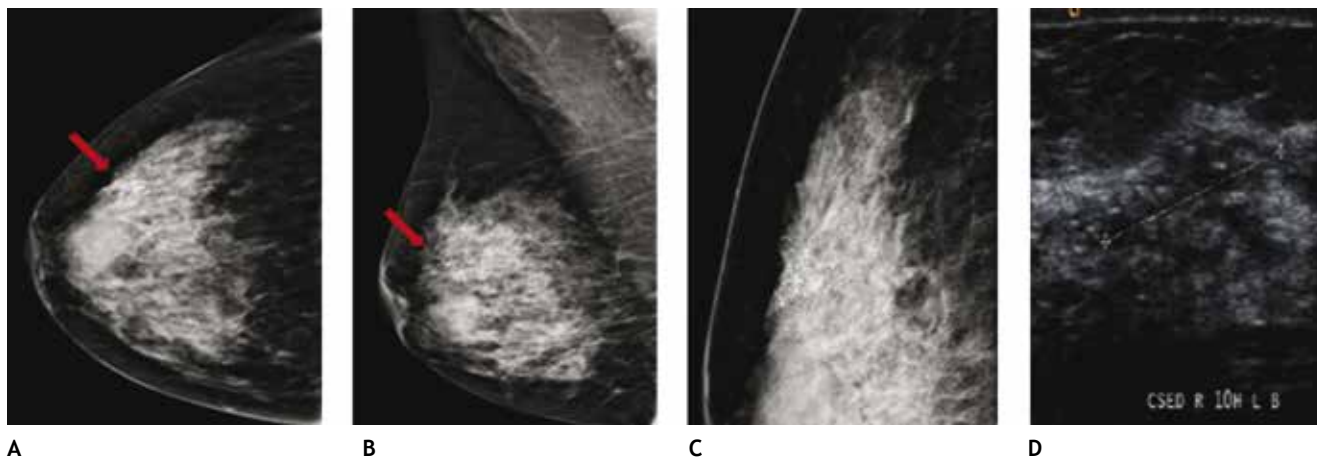


Figura 2 A), B) y C) Paciente de 48 años, asintomática, calcificaciones agrupadas polimorfas con distribución segmentaria CSED (flechas). D) Ultrasonido, tumoración mixta, BIRADS 5: cáncer ductal *in situ* de alto grado.

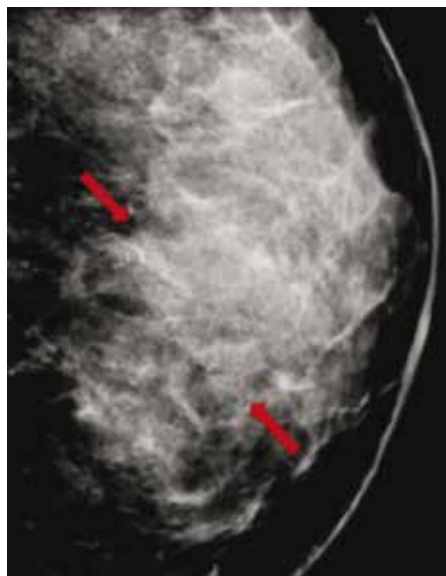


Figura 3 Asintomática, paciente de 41 años con grupos de microcalcificaciones polimorfas izquierdas de distribución lineal (flechas), BIRADS 4C: hiperplasia ductal con atipia.

Se recomienda en mujeres de alto riesgo para cáncer mamario, hereditario y de ovario, entre 20 a 25 años de edad, tamizaje con mastografía y RM contrastada.

La neovascularidad de los cánceres mamarios es visible en la RM contrastada y ocurre a través de la fuga de los capilares, pero también puede acontecer en el tejido benigno, cambios fibroquísticos, fibroadenomas, mastitis, cicatriz radial, hiperplasia ductal atípica, ganglios linfáticos e intramamarios, así también en la neoplasia lobulillar *in situ*, por lo que este hallazgo por sí sólo, no establece el diagnóstico de cáncer.

El ciclo menstrual ocasiona variaciones fisiológicas regionales en el reforzamiento del parénquima mamario normal,

el cual simula una lesión o puede ocultar una verdadera¹, también puede haber otros falsos positivos en las mujeres premenopáusicas y durante THR¹.

Integración de la metodología

La integración de la metodología al trabajo diario, nos permitirá encontrar mayor número de tumoraciones malignas, en estadios cada vez más tempranos.

El cáncer mamario ductal infiltrante (CDI) es la variedad histológica más frecuente, debido a su tipo de crecimiento y presencia de microcalcificaciones en la mayoría de ellos, es fácil detectarlo y diagnosticarlo a través de mastografía.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS), se presenta comúnmente con microcalcificaciones agrupadas en el 62% a 72%⁹ (figs. 2A-D) y gracias a esta tecnología su frecuencia relativa ha aumentado en los últimos años, así como la detección de lesiones precursoras o limitrofes como la hiperplasia ductal con atipia (fig. 3).

En estas lesiones no palpables, es de gran utilidad la esteotaxia, sistema utilizado ya sea en la mastografía analógica como en la digital, para efectuar la biopsia precisa y exacta, generalmente de microcalcificaciones, mediante pistolas de corte aspiración y vacío, con la paciente sentada o en la mesa prona (figs. 4A y B).

También es posible llevar a cabo localizaciones o marcajes mamarios con colocación de un arpón, previo a la biopsia excisional, a través de rejillas fenestradas (fig. 4C).

El ultrasonido es capaz de detectar lesiones ocultas independientemente del tipo de patrón mamario, las cuales no son visibles en la mastografía, por lo que al identificar tumoraciones sospechosas en el ultrasonido y colocar marca metálica en la piel de la paciente y efectuar proyecciones mastográficas complementarias, nos permite su localización y caracterización (figs. 5A-E).

Independientemente de la variedad histológica, el ultrasonido ofrece una primera oportunidad de etapificación del cáncer mamario, ya que es más sensible que la mastografía.

El CLI es de difícil diagnóstico en la mastografía, ya que su presentación más frecuente es como una tumoración con densidad similar al tejido mamario, generalmente sin

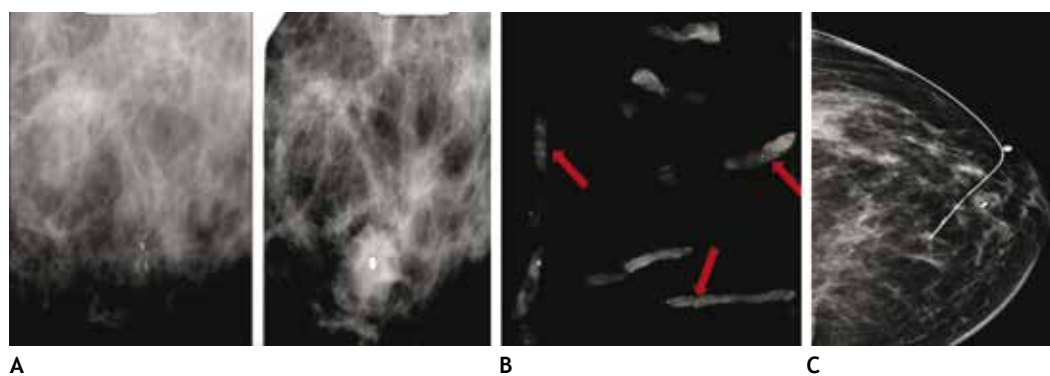


Figura 4 A) Paciente de 51 años, asintomática. Biopsia esteotáctica con sistema corte aspiración, imagen de localización y clip de titanio, rodeado por serohematoma. B) Radiografía de fragmentos con microcalcificaciones (flechas): cáncer ductal *in situ* con áreas de invasor. C) Marcaje mamario de clip, guiado por radiografía, previo a tratamiento conservador (mismo caso).

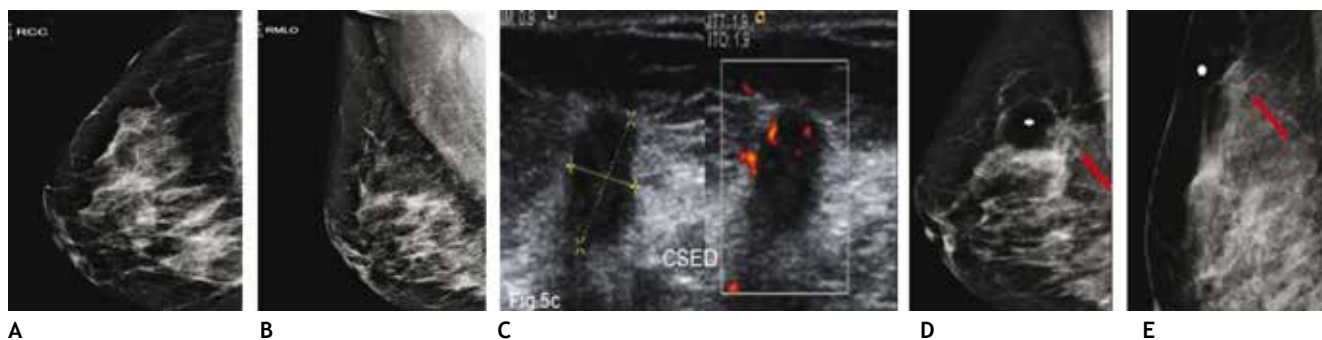


Figura 5 A) y B) Paciente de 50 años, asintomática. Tejido heterogéneamente denso, se recomienda ultrasonido. C) Tumoración hipoeoica, microlobulada y vascularizada CSED. D) y E) Proyecciones complementarias con marcas en piel, tumoración espiculada (flechas), BIRADS 5: cáncer ductal infiltrante.



Figura 6 A) y B) Paciente asintomática de 44 años de edad. Tejido heterogéneamente denso, por lo que se recomienda ultrasonido. C) Quiste simple (flecha corta) y tumoración hipoeoica e irregular (flecha larga). D) Tumoración no identificada en la magnificación, BIRADS 4 C: cáncer lobulillar infiltrante.

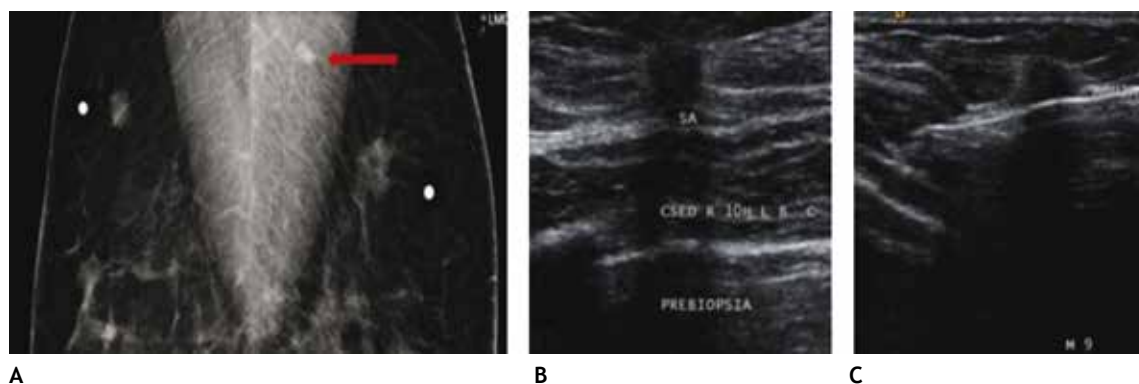


Figura 7 A) Paciente de 65 años, tumoración izquierda palpable espiculada con microcalcificaciones y ganglio axilar indeterminado (flecha). Tumoración derecha microlobulada, BIRADS 5 bilateral. B) Masa hipoeoica derecha: cáncer tubular. C) Biopsia izquierda con ultrasonido, trayecto de la aguja en tiempo real: cáncer ductal infiltrante con componente *in situ* y metástasis ganglionar axilar homolateral.

microcalcificaciones o distorsión de la arquitectura en el 10% a 34%, seguido de asimetría en la densidad; otra de sus características relevantes y que lo hacen más agresivo en relación al CDI, es la mayor frecuencia de multicentricidad y bilateralidad,

por lo que el ultrasonido juega un papel importante en el diagnóstico de esta variedad histológica (figs. 6A-D).

La sensibilidad en la mastografía en el CLI tiene un rango del 75% al 81%, cabe mencionar que hasta en un 8% al 16%

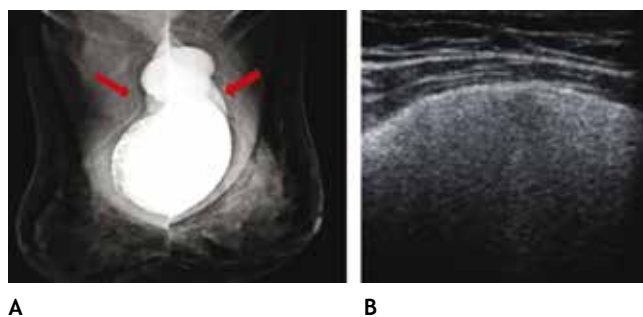


Figura 8 A) Mamoplastía de aumento hace 15 años. Radiografía de mínima compresión, prótesis de silicón, subpectorales, con calcificación de la cápsula fibrosa derecha y silicón libre bilateral (flechas). **B)** Ultrasonido con signo de la "tormenta de nieve", BI-RADS 2: ruptura extracapsular.

pueden encontrarse hallazgos benignos o un estudio normal; se ha reportado una tasa de falsos negativos mayor al 19%⁶.

El ultrasonido mamario se ha convertido en el estudio de elección para procedimientos de intervención, sean marcas o localizaciones de lesiones no palpables, previo a biopsia excisional y como guía de biopsias percutáneas, en tumores visibles a través de este método de imagen (figs. 7A-C).

El ultrasonido es utilizado en la mayoría de las mastografías diagnósticas, sobre todo en el estudio de patología benigna y permite la evaluación inicial de la paciente con implantes mamarios y complicaciones, como la ruptura extracapsular (figs. 8A y B). El estudio de la región retroareolar, proporciona información detallada de los conductos galactóforos.

En pacientes con mastografía de tamizaje y mama densa, el ultrasonido complementario ha demostrado mayor detección de cánceres, pero desafortunadamente eleva los costos de los programas de tamizaje y las falsas positivas.

La RM contrastada muestra captación en la mayoría de los cánceres ductales infiltrantes, en el estudio dinámico el

reforzamiento poscontraste se lleva a cabo con la obtención de imágenes en diferentes intervalos de tiempo, lo cual permite tener diversos patrones de perfusión, con respecto al tejido normal.

Los fibroadenomas y otros tumores benignos, así como algunos de bajo grado de malignidad tienden a reforzar de forma continua en un periodo de tiempo, curva tipo 1 (benigna) y las lesiones que refuerzan rápidamente y luego se mantienen en meseta, muestran una curva tipo 2 (indeterminada), es decir 50% para lesiones benignas y la otra mitad para malignas; las que se lavan en forma inmediata, curva tipo 3 (maligna) (figs. 9A y B).

La sobreposición de estos patrones vasculares enfatiza la necesidad de evaluar la morfología de una tumoración, no sólo en la resonancia, sino también con los métodos convencionales. El sistema BIRADS del Colegio Americano de Radiología, ha establecido un léxico para la integración de los tres métodos (mastografía, ultrasonido y RM)¹⁰; pero ante una paciente con lesión clínicamente sospechosa no debe contraindicarse la biopsia, a pesar de existir hallazgos negativos en los métodos de imagen.

También se lleva a cabo a través de la RM la espectroscopía, la cual tiene la capacidad de detectar cambios metabólicos en el tejido mamario para la caracterización de una lesión a través de la cuantificación de colina (Cho), marcador de proliferación celular que apoya el diagnóstico de malignidad (fig. 9C).

En la práctica diaria se debe implementar también el uso de marcadores oleosos, previo a la obtención de imágenes en RM, colocados en aquellos casos donde una tumoración fue visible a través de ultrasonido y se quiere observar su comportamiento vascular y morfológico en la RM, ya que la ubicación tridimensional se torna difícil, debido a que la mastografía se efectúa en bipedestación, el ultrasonido en decúbito dorsal y la RM en decúbito ventral; también se colocan marcadores en el caso de cicatrices quirúrgicas o tumoraciones palpables.

Se recomienda posterior a un hallazgo de sospecha de malignidad en la RM, no visible en los métodos convencionales, efectuar una segunda revisión intencionada mediante ultrasonido y de confirmarse, se prefiere efectuar la biopsia o localización a través de este método.

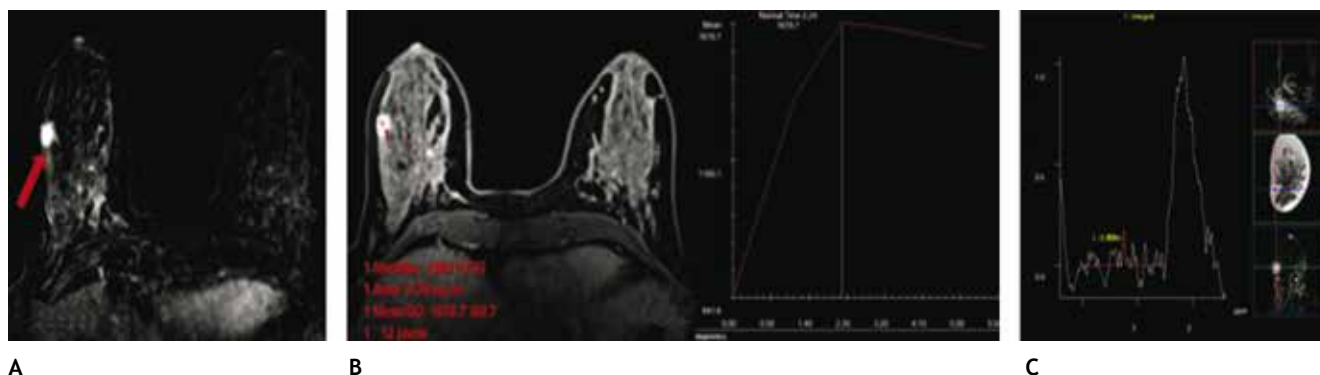


Figura 9 A) Resonancia magnética contrastada (paciente de la fig. 6), tumoración única espiculada, vascularizada en CSED (flecha). **B)** Curva de perfusión tipo 3 (maligna). **C)** Colina en la espectroscopía: cáncer lobulillar infiltrante.

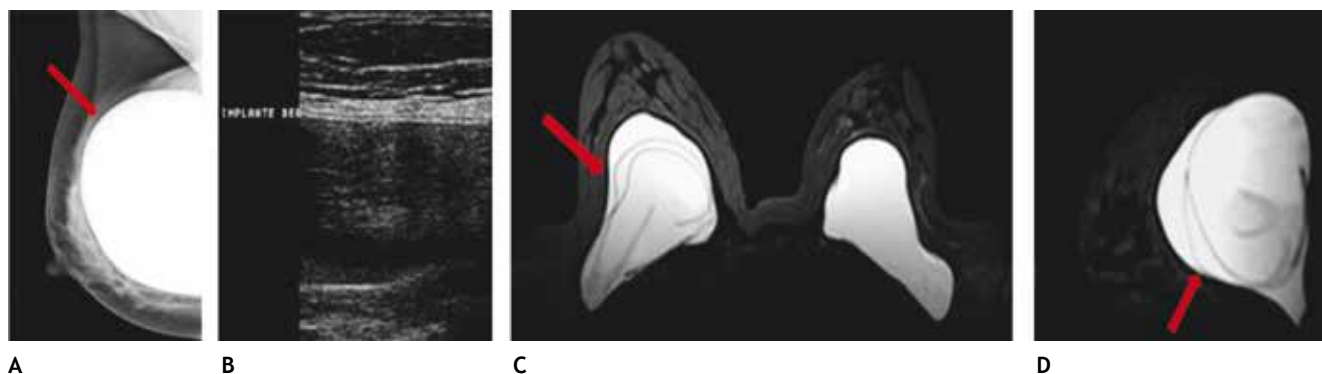


Figura 10 A) Paciente asintomática de 41 años, prótesis mamaria derecha de silicón, subpectoral con deformidad del contorno superior (flecha). B) Agujero negro derecho con “signo de la escalera”, descartar ruptura intracapsular, BIRADS 0, se recomienda resonancia simple. C) y D) Secuencia para silicón con “signo de Linguini” derecho, ruptura intracapsular (flechas); prótesis izquierda sin alteraciones: BIRADS 2.

En el CDIS, la mastografía es el estudio ideal debido a la visualización de microcalcificaciones agrupadas, las cuales no son detectadas a través de ultrasonido ni de RM, y el patrón de reforzamiento en esta variedad puede ser negativo, probablemente debido a los vasos de neoformación (curvilíneos, segmentarios y regionales). En algunos casos, el reforzamiento se encuentra asociado a componente infiltrante, en donde este estudio cobra importancia para determinar la extensión, ya que ha demostrado ser superior a la mastografía y al ultrasonido para valorar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad, así como en la medición del tumor y búsqueda de metástasis axilares.

La sensibilidad en esta entidad es menor, oscilando entre 40% al 70%, debido a la ausencia de neoangiogénesis, lo que explica altos falsos negativos, también puede ocurrir en el CLI y mucinoso².

La RM contrastada influye en la decisión terapéutica del cáncer mamario, si se quiere realizar cirugía conservadora, en el postoperatorio para determinar enfermedad residual o cuando existe duda en los márgenes quirúrgicos o el patólogo reporta resección incompleta;

en la búsqueda de recidivas, sobre todo en mamas radiadas, donde la densidad mamaria dificulta la lectura en la mastografía y para la diferenciación entre cicatriz quirúrgica vs. recurrencia tumoral.

Es el método de elección en la paciente con mamoplastia de aumento y probabilidad de cáncer mamario, así como en la valoración de la integridad de los implantes, sobre todo cuando se sospecha ruptura intracapsular, la cual no se observa en la mastografía y la sensibilidad en el ultrasonido es baja para esta complicación, en este caso puede efectuarse la RM sin contraste, o en la sospecha de otras complicaciones de las prótesis (figs. 10A-D).

Se puede utilizar para excluir malignidad, en aquellas pacientes con hallazgos clínicos, mastográfico y de ultrasonido negativos¹¹.

La tomografía por emisión de positrones (PET), la cual fusiona tomografía computada, con estudio de medicina nuclear, es otro método de imagen diagnóstica, morfológico y funcional que permite valorar básicamente la extensión de la enfermedad mamaria maligna. Sin embargo, trabajos recientes mencionan la utilidad en el diagnóstico primario del

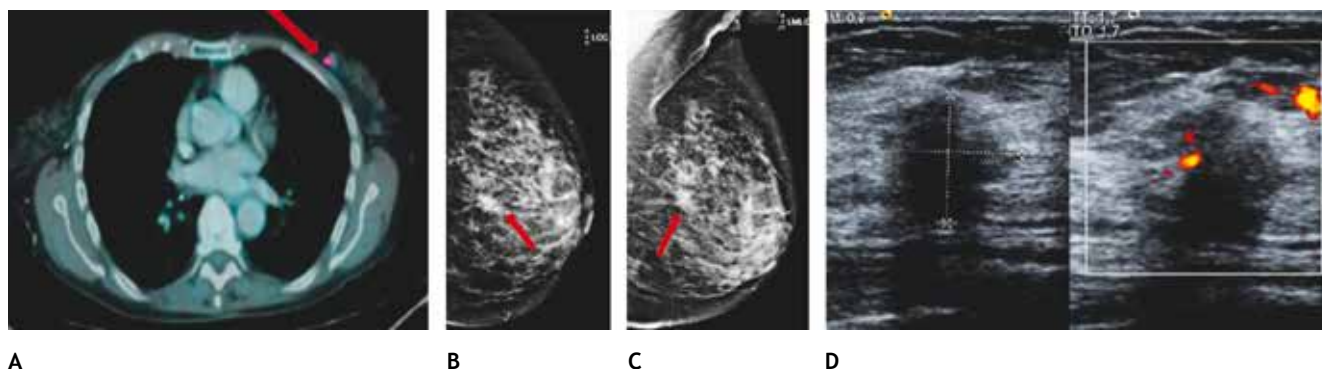


Figura 11 A) Paciente de 77 años con antecedente de linfoma no Hodgkin (PET-CT), tumoración mamaria izquierda con captación de 18-FDG (flecha). B) y C) Mastografía con tumoración espiculada en CSEI (flechas). D) Tumoración hipoeoica, irregular y vascularizada, BIRADS 5: cáncer ductal infiltrante.

cáncer mamario con equipos dedicados de mastografía y medicina nuclear (PEM)¹².

También ha demostrado ser útil en pacientes con sospecha de enfermedad metastásica sin diagnóstico de cáncer mamario establecido, por lo que se debe realizar mastografía en caso de identificar zonas de hipermetabolismo en el tejido mamario (figs. 11A-D).

Diversos estudios¹²⁻¹⁴ han informado la capacidad del PET-CT para demostrar enfermedad maligna oculta y establecen que este estudio tiene alta sensibilidad para recurrencia (92% al 100%), en comparación con los métodos de exploración convencional, especialmente para metástasis ósea o ganglionar. El PET-CT es menos sensible para recurrencia local que la RM. Es útil en la planeación de la escisión quirúrgica en pacientes con múltiples focos de enfermedad.

La alta sensibilidad de la RM sobre el PET-CT, es probablemente debido a su mejor resolución espacial que permite una mejor detección de lesiones menores de 10 mm. La RM y el PET-CT con FDG son técnicas diagnósticas limitadas en la detección del CDIS, o cuando el tumor mide menos de 3 mm, debido a su baja angiogénesis¹⁵.

Conclusiones

La mastografía es el método de elección para tamizaje y diagnóstico de la patología mamaria.

El ultrasonido mamario es una valiosa herramienta complementaria a la mastografía diagnóstica.

La RM es otra modalidad de imagen también complementaria a las anteriores, la cual ayuda al diagnóstico y manejo de la patología mamaria.

El PET-CT es un método de imagen diagnóstica, morfológico y funcional, útil para la etapificación del cáncer mamario.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. *Cleve Clin J Med* 2009;76(9):525-532.
2. Planche K, Vinnicombe S. Breast imaging in the new era. *Cancer Imaging* 2004;4(2):39-50.
3. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, et al. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 2008;19(4):614-622.
5. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138(3):168-175. Erratum in: *Ann Intern Med* 2003;138(9):771.
6. D'Orsi CJ, Newell MS. On the front line of screening for breast cancer. *Semin Oncol* 2011;38(1):119-127.
7. Ortega TD, Taborga V, Marta TM, et al. Mamografía digital: El desafío del Presente. *Rev Chil Radiol* [online] 2004;10(1):35-37.
8. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 2004;42(5):845-851.
9. Hashimoto BE, Morgan GN, Kramer DJ, et al. Systematic approach to difficult problems in breast sonography. *Ultrasound Q* 2008;24(1):31-38.
10. American College of Radiology (ACR) ACR BI-RADS- mammography. In: *ACR Breast imaging reporting and data system, breast imaging Atlas*. 4th Ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2003.
11. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003;13(7):1635-1644.
12. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(2):479-486.
13. Berg WA. Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2007;45(5):895-906.
14. Imbriaco M, Caprio MG, Limite G, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT versus dynamic breast MRI of suspicious breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(5):1323-1330.
15. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038-5047.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**
www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Birt-Hogg-Dubé: cáncer hereditario renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Jorge Enrique Monges-Jones^{a,*}, Fátima González-Jáuregui-Díaz^b, Jesus Armando Sánchez^a, Ruben Meza-Díaz^a, Aurelio Carrera-Muiñoz^a y Jorge González-Acosta^c

^a Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital General de México, México D.F., México

^b Especialidad de Cirugía General, Centro Médico ABC, México D.F., México

^c Servicio de Cirugía General, Cirugía Laparoscópica Avanzada, Centro Médico ABC, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer renal; Síndrome de Birt-Hogg-Dubé; Neumotórax espontáneo; México.

Resumen El cáncer renal representa el 3% de los tumores malignos. Su presentación puede ser esporádica o hereditaria. Dentro de su presentación hereditaria hay una variedad, oncocitoma renal asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Dicho síndrome se presenta con lesiones cutáneas (fibrofoliculoma, tricodiscoma), tumores renales y alteraciones pulmonares (quistes, neumotórax espontáneos).

Se presenta paciente femenina de 16 años de edad, quien inicio en junio del 2010 con dolor en fosa iliaca derecha, durante la exploración física se encontraron lesiones en placa fibrofoliculares en mejillas; en abdomen con tumor palpable en fosa renal derecha, consistencia firme, móvil, no doloroso a la palpación. Se solicitaron estudios de imagen ultrasonido (USG) y tomografía axial computada (TAC) de abdomen, evidenciado tumor renal. Se realizó nefrectomía radical derecha. Diagnóstico histopatológico de cáncer renal.

Se realizó TAC tórax de control con hidroneumotórax izquierdo, por lo cual se colocó sonda pleural.

* Autor para correspondencia: Cirugía Oncológica, Hospital General de México. Durango N° 49, 1er piso, Colonia Roma, C.P. 06700, México D.F., México. Teléfono: 5511 1545. Celular: (044 55) 2884 5910. Correo electrónico: jorgemojo@gmail.com (J. E. Monges-Jones).

KEYWORDS

Kidney cancer; Birt-Hogg-Dubé syndrome; Spontaneous pneumothorax; Mexico.

Birt Hogg Dubé: Hereditary kidney cancer. A case report and review of medical literature

Abstract Kidney cancer represents 3% of the malignant neoplasms. Presentation can be sporadic or hereditary. The hereditary presentation has a variety with renal oncocytoma associated to Birt-Hogg-Dubé syndrome. This syndrome is characterized with skin lesions (fibrofolliculoma, trichodiscoma), renal neoplasms and lung cysts/ spontaneous pneumothorax.

A 16-year-old female, who began in June 2010 with right iliac fosse pain. During the physical examination fibrofolliculoma plaque lesions on cheeks were found, abdomen with palpable mass in right flank, firm, mobile, and painless to palpation. Imaging studies were requested, computerized axial tomography (CT): renal tumor abdomen. Right radical nephrectomy was performed. Histopathologic diagnosis of renal cancer. A control chest CT was performed and hydropneumothorax was found, left chest tube was placed.

Introducción

El cáncer renal afecta 54,000 personas anualmente en los Estados Unidos¹. El carcinoma renal se produce de 2 formas principales, en 95% de forma esporádica, y hasta 4% de forma hereditaria, siendo autosómica dominante².

Dentro de las diferentes formas hereditarias, existen 4 principales que se describen, éstas son: carcinoma renal asociado a von Hippel Lindau, carcinoma renal papilar hereditario, oncocitoma renal asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dubé y carcinoma renal hereditario con leiomiomatosis hereditaria. Cada uno con sus diferentes alteraciones genéticas¹.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se describe por primera vez en 1977 por los autores Bir, Hogg y Dubé, los cuales describen un árbol genealógico en el cual varios miembros de la familia presentaban lesiones en la piel, que consistían en fibrofolliculomas con tricodiscomas y acrocordones³.

Presentación del caso

Paciente femenina de 16 años de edad, afiliada al Servicio de Oncología del Hospital General de México, quien inició en junio del 2010 con dolor intenso en la fosa ilíaca derecha, de intensidad moderada, persistente y sin irradiaciones. A la exploración física, paciente femenino de edad cronológica a la aparente, con lesiones en placa fibrofolliculares en mejillas (fig. 1), así como tumor palpable en fosa renal derecha, consistencia firme, móvil, no doloroso a la palpación; resto sin alteraciones.

Se solicitó ultrasonido (USG) abdominal, encontrándose como hallazgos: tumor sólido, oval de 124 x 74 mm, de predominio ecogénico con zonas anecoicas, con aumento de la vascularidad al Doppler color, dependiente de riñón derecho (fig. 2).

Se realizó tomografía axial computada (TAC) abdominopélvica, evidenciándose tumor a nivel del polo inferior del riñón derecho, el cual deforma su anatomía con discreta dilatación del seno renal, de 10.8 x 7.8 cm, sin adenopatías (fig. 3).

Se decidió tratamiento quirúrgico, nefrectomía radical derecha, con hallazgos quirúrgicos: tumor renal derecho, de 20 x 20 x 15 cm.

Reporte histológico definitivo: cáncer renal del tipo células claras que invade el seno renal con permeación linfocelular, clasificado como estadio clínico III, por T3N0M0.

Durante el seguimiento, se solicitó TAC de tórax con hidroneumotórax izquierdo espontáneo, así como neumotórax derecho, parénquima pulmonar bilateral con imágenes quísticas (figs. 4 y 5).

Se colocó sonda de pleurostomía en hemitórax izquierdo, resolviendo hidroneumotórax. Durante los siguientes días, la paciente evolucionó adecuadamente, se retiró sonda pleural al segundo día, y egresó al cuarto día postoperatorio.

Discusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se define como una condición autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el *FLCN* (gen de la foliculina), que se caracteriza por una piel con fibrofolliculomas, quistes pulmonares, neumotórax espontáneo y cáncer renal¹⁻³.

En el 2001, el gen asociado a esta patología se localizó en el cromosoma 17p11.2, llamado gen *FCLN*, que codifica para una proteína aún de función desconocida, llamada "foliculina" con mutación en línea germinal; dicho gen tiene 14 exones, siendo la mutación más frecuente en el exon 11, y al encontrarse alterado en dicho padecimiento afecta la vía del PTEN, por la inactivación del mTOR³⁻¹⁰.

Clínicamente, se manifiesta por lesiones cutáneas característica llamadas fibrofolliculoma y tricodiscomas, los cuales son indistinguibles entre sí, siendo lesiones papulosas numerosas, pequeñas, aplanadas, lisas, del color de la piel, presentándose más comúnmente en cara y cuello, así como es necesario biopsiarlas y corroborar histológicamente^{3,4,6,7}.

El cáncer renal es la complicación más peligrosa de esta entidad, en diferentes series se aproxima que hasta el 27% de los pacientes pueden presentar tumor renal, siendo multifocal o bilateral en más de la mitad. Histológicamente, el cáncer cromóforo es la variedad más frecuente encontrada en este síndrome¹¹.



Figura 1 Fibrofolliculomas, lesiones dérmicas características del síndrome de Birt-Hogg-Dubé.



Figura 2 Ultrasonido abdominal, que muestra tumor renal derecho.

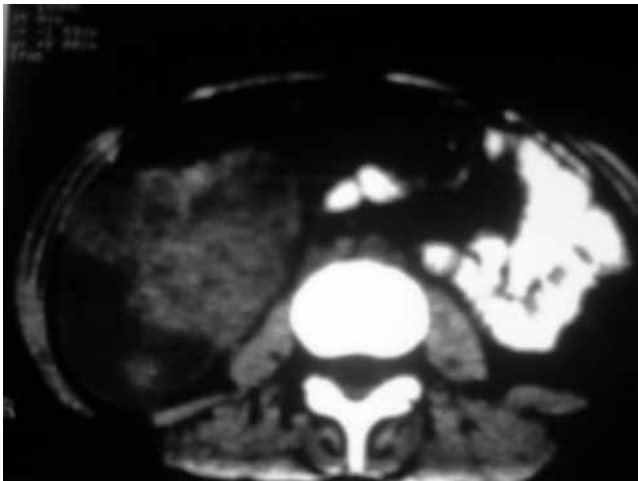


Figura 3 Tomografía de abdomen, que muestra gran tumor renal derecho.



Figura 4 Neumotórax espontáneo izquierdo y mínimo derecho. Nótese las áreas quísticas visibles en parénquima derecho.



Figura 5 Neumotórax espontáneo derecho e izquierdo, con quistes en parénquima pulmonar.

A nivel pulmonar más del 80% de los pacientes presentan múltiples quistes pulmonares, así como neumotórax primarios esporádicos, por quistes pulmonares en zonas basales³.

Existen diferentes manifestaciones tanto benignas como malignas asociadas al síndrome de Birt-Hogg-Dubé, como son bocio multinodular, oncocitoma, adenoma colorrectal, lipoma y angioliopoma, así como cáncer de mama, cáncer colorrectal, sarcomas, cáncer de pulmón, melanoma, entre otras^{3,8,9}.

Existen criterios mayores y menores para realizar su correcto diagnóstico. Criterios mayores: lesiones fibrofolliculomas o tricodiscomas, al menos una confirmada histológicamente, o mutación de *FLCN*. Criterios menores: múltiples lesiones quísticas pulmonares (bilaterales, basales) con o sin neumotórax espontáneo, cáncer renal (< 50 años, multifocal o bilateral, o con histología de cromóforo), tener familiar directo con síndrome de Birt-Hogg-Dubé³. Se necesita un criterio mayor o dos menores, para su diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, las lesiones de piel se pueden tratar con múltiples herramientas terapéuticas o dejar en vigilancia. En el cáncer renal, los tumores de menos de 3 cm se pueden tratar con cirugía ahorradora de nefronas, en tumores mayores se recomienda realizar nefrectomía radical, ya sea por laparoscopia o abierta. El neumotórax espontáneo se debe tratar con sonda endopleural y succión. Fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer renal y neumotórax espontáneo, por lo cual el no fumar es importante en el tratamiento^{3,12,13}.

Conclusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una entidad rara dentro del cáncer renal hereditario, el cual cuenta en características clínicas particulares que facilitan su diagnóstico, sin embargo, las pruebas genéticas son el estándar de oro para su diagnóstico.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary Kidney Cancer: Unique Opportunity for Disease-Based Therapy. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2252-2261.
2. Morrison PJ, Donnelly DE, Atkinson AB, et al. Advances In The Genetics Of Familial Renal Cancer. *Theoncologist* 2010;15:532-538.
3. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206.
4. Kunogi M, Kurihara M, Shigihara Ikegami T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birte-Hogge-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010;47:281-287.
5. Frohlich BA, Zeitz C, Matyas G, et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2008;32:1316-1320.
6. Misago N, Joh K, Yatsuki H, et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008;88:423-425.
7. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321-331.
8. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001;20:5239-5242.
9. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876-882.
10. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-164.
11. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1542-1552.
12. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999;161:1475-1479.
13. Butnor KJ, Guinee DG. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:395-399.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**
www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma hepatoide gástrico con metástasis hepáticas como manifestación inicial. Reporte de caso

Ricardo Díaz de León-Medina^{a,*}, Gustavo Sergio Moctezuma-Bravo^a, Francisco Javier Rodríguez-Quilantán^b, Jesica Griselda Reyes-Contreras^c, Miguel Ángel Rivera-Hernández^d y Jorge Alfredo García-Hernández^e

^a Departamento de Patología, Hospital General de Zona No. 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^b Servicio de Cirugía General, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^d Servicio de Endoscopia, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^e Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

PALABRAS CLAVE

Carcinoma gástrico; Adenocarcinoma hepatoide; Clasificación de Bormann; Tratamiento paliativo; México.

Resumen El adenocarcinoma hepatoide de estómago es una entidad poco común, pero con una alta mortalidad a corto plazo. El 64% de estos tumores son productores de alfa-fetoproteína (AFP) y el 5.9% de pigmento biliar, siendo esta última característica subestimada como criterio histológico; sin embargo su detección en tinciones de rutina, puede orientar al diagnóstico y permitir la instauración temprana del tratamiento. Se presenta un caso con adenocarcinoma gástrico de tipo hepatoide (ACH), con metástasis hepáticas como presentación clínica inicial, con producción de bilis tanto en el tumor primario gástrico, como en la metástasis hepática, inicialmente diagnosticada como carcinoma hepatocelular.

* Autor para correspondencia: Mariano Jiménez N° 1866-A, C.P. 78280, San Luis Potosí, S.L.P., México. Teléfono: (444) 820 0027. Celular: (444) 122 3697. Correo electrónico: doc.diazdeleon@hotmail.com (R. Díaz de León-Medina).

KEYWORDS

Gastric carcinoma;
Hepatoid adenocarci-
noma; Bormann classi-
fication; Palliative
treatment; Mexico.

Gastric hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis as first manifestation. A case report

Abstract The gastric hepatoid adenocarcinoma (HAC) is a very rare malignant neoplasm, but with a high short-term mortality. About 64% of these tumors are alpha-fetoprotein (AFP) producers and 5.9% of them might produce bile pigment, therefore the latter have been underestimated as characteristic histologic criteria; however their detection in routine stains, may guide to early diagnosis of HAC allowing timing treatment. We report a case of gastric hepatoid adenocarcinoma, with liver metastases as first clinical presentation, with bile production in the primary gastric tumor, as in liver metastases, which was initially diagnosed like hepatocellular carcinoma.

Introducción

Las neoplasias gástricas se dividen histológicamente en tumores epiteliales, tumores no epiteliales y tumores secundarios. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los tumores de tipo epitelial¹, se muestra en la tabla 1.

De estos, el adenocarcinoma es el más frecuente; se trata de una entidad de distribución mundial con una incidencia de 800,000 casos por año, la mayoría de ellos en países en vías de desarrollo¹. Actualmente, se considera que la etiología del adenocarcinoma gástrico (principalmente de tipo intestinal) es multifactorial, con cierto énfasis en los factores ambientales como la alimentación rica en sal y en carnes ahumadas, así como la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). La relación con factores ambientales en el adenocarcinoma de tipo difuso no es tan clara, dándose una mayor importancia a los factores genéticos. Del 1.5% al 15% de la totalidad de los adenocarcinomas gástricos son productores de alfafetoproteína (AFP)^{1,2}, de estos, la mayoría muestra características histológicas que semejan al carcinoma hepatocelular³. El adenocarcinoma gástrico de tipo hepatoide (ACH), es una neoplasia recientemente descrita, con predominio en el sexo masculino (84.6%), de mayor frecuencia en la séptima década de la vida, aunque se han descrito también en pacientes jóvenes⁴⁻⁶. El síntoma más común es el dolor abdominal, seguido por fatiga y distensión^{5,6}; en algunos pacientes se presenta anemia, ya sea por hemorragia secundaria a ulceración de la neoplasia o por disminución en la ingesta alimenticia. Este tipo de tumor se caracteriza por presentar un aspecto histológico muy semejante al carcinoma hepatocelular con producción de AFP en el 64% de los casos, y/o bilis en las células proliferantes en el 5.9% de los mismos y su diagnóstico se basa en el patrón histológico, complementándose en el perfil de inmunohistoquímica, pero con poco énfasis en la producción de bilis por las células tumorales.

Presentación del caso

Paciente femenino de 38 años de edad, quien acudió a nuestra Institución por primera vez, el 25 de abril del 2011; inició su sintomatología dos meses atrás al referir dolor epigástrico y en hipocondrio derecho con irradiación a dorso, náusea y vómito, saciedad temprana, disminución considerable de la ingesta y pérdida de peso progresivo. Existía

el antecedente de enfermedad ácido-péptica de 13 años de evolución, en tratamiento irregular con ranitidina y omeprazol. A la exploración física destacó palidez de tegumentos, mucosa oral seca, campos pulmonares con estertores subcrepitantes y derrame pleural en base derecha, con índice de masa corporal de 24 kg/m². Estudios de laboratorio evidenciaron anemia microcítica e hipocrómica, así como desnutrición. El ultrasonido hepático reportó "múltiples lesiones hipoecogénicas heterogéneas", considerándose el diagnóstico diferencial entre hiperplasia nodular múltiple vs. metástasis de primario desconocido. Los marcadores tumorales séricos: antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 (*carbohydrate antigen 19-9*), resultaron dentro del rango normal. Se procedió a la toma de biopsia hepática por laparoscopia, obteniendo el diagnóstico histopatológico de carcinoma poco diferenciado, sin embargo en la revaloración histológica se observó una neoplasia histológicamente maligna compuesta por elementos celulares de abundante citoplasma granular, que focalmente presentaron pigmento biliar, los núcleos de contornos irregulares con nucléolo

Tabla 1 Clasificación de tumores gástricos epiteliales, según la OMS

Tumores gástricos epiteliales

- Adenocarcinoma
 - Tipo intestinal
 - Tipo difuso
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma tubular
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma de células pequeñas
- Otros
 - Carcinoma de células parietales
 - Carcinoma hepatoide
 - Tumor de senos endodérmicos
 - Coriocarcinoma

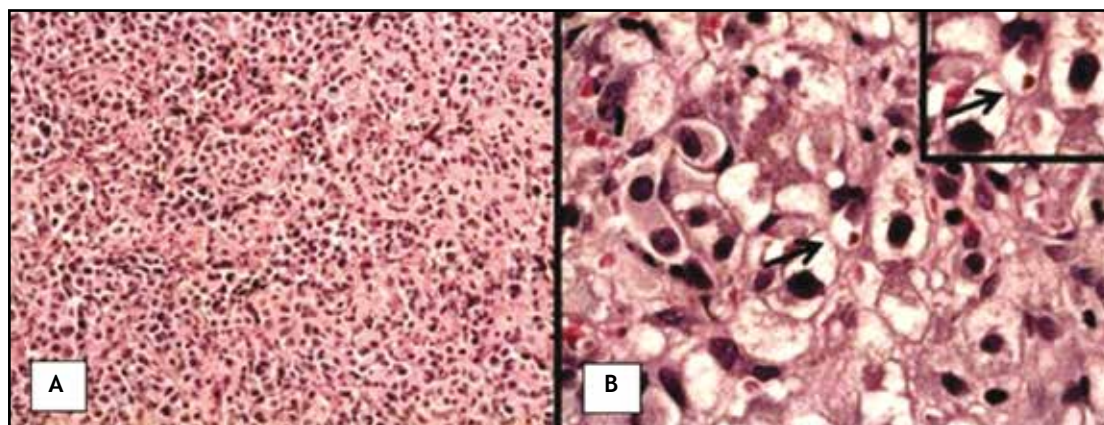


Figura 1 Biopsia hepática. **A)** Proliferación maligna con patrón vagamente nodular y en cordones (10x). **B)** Acercamiento (40x) con recuadro donde se observa pigmento biliar en el citoplasma de las células neoplásicas (flechas).

basófilo visible y un patrón de proliferación predominantemente sólido y en cordones (patrón medular), estableciendo el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (fig. 1).

Posteriormente, al ser referido al Servicio de Oncología, éste consideró que las características clínicas y radiológicas en el paciente eran más compatibles con enfermedad metastásica que con tumor hepático primario, por lo que solicitó estudios complementarios; la tomografía axial computarizada (TAC) evidenció múltiples lesiones hepáticas, heterogéneas con zonas de necrosis, lesión dominante en el lóbulo derecho y engrosamiento difuso de la pared gástrica (fig. 2).

La endoscopia gástrica reportó múltiples lesiones de aspecto tumoral, en fondo, cuerpo y antro gástrico, de base sésil, friables, Bormann 4, tomándose biopsias de cada lesión. El estudio histopatológico evidenció lesión maligna que infiltraba la lámina propia y envolvía las glándulas gástricas, los elementos proliferantes muestran abundante citoplasma con presencia de gránulos de pigmento biliar y pleomorfismo nuclear con nucléolos evidentes, así como células en anillo de sello aisladas. Con estos nuevos hallazgos se establece el diagnóstico de adenocarcinoma hepatoide de estómago, con áreas de carcinoma de tipo difuso con células en anillo de sello, con permeación linfovascular extensa (fig. 3). Se realizó el estudio confirmatorio por medio de inmunohistoquímica, con marcadores para *hepatocyte paraffin 1* (Hep Par-1) y antígeno carcinoembrionario, resultando focalmente positivos, y AFP negativa.

El Servicio de Oncología inició quimioterapia paliativa, pero en la segunda sesión se encontró a la paciente en malas condiciones generales, adelgazada, con índice de masa corporal de 20.71 kg/m², con insuficiencia respiratoria moderada, taquicardia, palidez de tegumentos y polipnea, con dolor a la palpación de hígado y hepatomegalia. En base a su estado clínico se aplicó una dosis menor de quimioterapia. Siete días después acudió al Servicio de Urgencias con progresión de la disnea y dolor lumbar, además de facies de hepatópata, caquética, abdomen globoso por líquido de ascitis, múltiples hematomas y petequias en sitios de pun-



Figura 2 Tomografía axial computada en fase simple. Múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos hepáticos con tumor dominante en el lóbulo derecho.

ción, evolucionando tórpidamente y falleciendo el 9 julio del 2011 (75 días después).

Discusión

Dentro de las neoplasias epiteliales gástricas, el adenocarcinoma hepatoide es infrecuente con características clínico-patológicas bien definidas, que ante su baja frecuencia y escaso conocimiento de la misma implica una mayor dificultad diagnóstica. Es una neoplasia muy rara, productora en su mayoría de AFP (64%), reportándose una baja incidencia de 0.17% a 0.73%^{4,5}, probablemente debida a la dificultad para el diagnóstico con métodos habituales de histoquímica, que lleva a un subregistro de la misma.

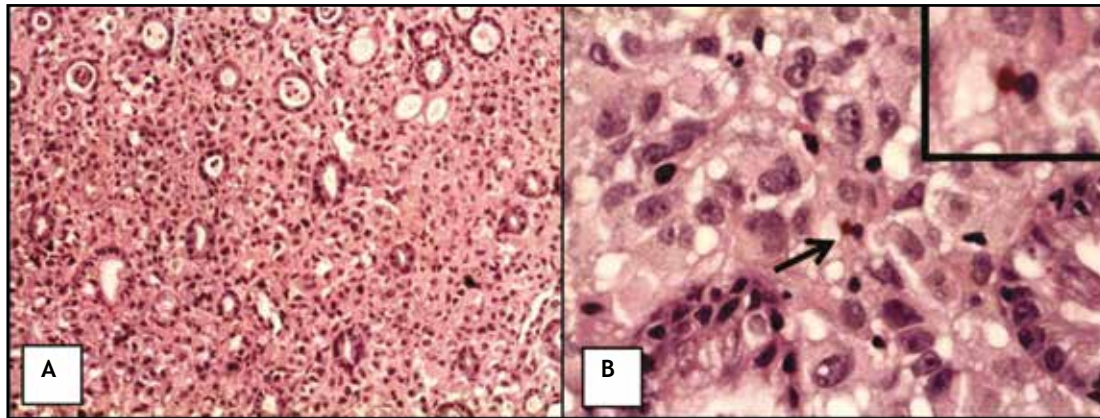


Figura 3 Biopsia gástrica. **A)** Presencia de células neoplásicas pleomórficas infiltrando la lámina propia y envolviendo las glándulas normales (10x). **B)** Acercamiento (40x) con recuadro, se observa pigmento de aspecto biliar en el citoplasma de las células neoplásicas (flecha).

Fue descrita en 1970 por Bourreille⁷. Caracterizada por presentar un aspecto histológico que semeja al carcinoma hepatocelular, que frecuentemente producen AFP y en algunos casos pigmento biliar.

En 1981, Kodama describió dos patrones histológicos en los carcinomas gástricos productores de AFP; el primer patrón llamado “tipo medular” se caracteriza por células poligonales con abundante citoplasma granular y nucléolos prominentes, dispuestas en nidos y cordones así como abundantes sinusoides vasculares, el segundo patrón “tipo papilar” o “tubular” bien diferenciado, en donde domina el aspecto de células claras⁸.

Ishikura, en 1985, propuso que las neoplasias con las características antes mencionadas fueran consideradas como una nueva entidad en vez de una variedad del adenocarcinoma convencional², y posteriormente informó una serie de 7 casos, donde resalta el hecho de que estómago e hígado tienen origen embriológico común a partir del intestino anterior, y que alteraciones en la diferenciación neoplásica llevan a una dirección hepatocelular en vez de gástrica⁹. Esta variedad de adenocarcinoma se ha reportado también en esófago, ampulla de Vater, recto, páncreas, pulmón, vejiga, riñón, ovarios, endometrio y cérvix³.

Para el 2002, se propuso clasificar al ACH en dos grupos, dependiendo de sus características histológicas: el primero con aspecto hepatoide en su totalidad, y el segundo con una combinación de adenocarcinoma (tipo intestinal y/o difuso), ACH (como en el caso que presentamos). En ambos, se pueden observar glóbulos hialinos PAS positivos, distasa-resistentes, así como bilis en el citoplasma de algunas de las células neoplásicas^{6,10}; este último hallazgo es poco frecuente, sin embargo en caso de presentarse apoya fuertemente el diagnóstico, siempre y cuando se cuente con los criterios histológicos. En los informes de casos aislados^{2,11-14} y series de casos^{3, 5,10,15,16}, los autores basan el diagnóstico en el patrón histológico, apoyándose en el perfil de inmunohistoquímica. Se ha propuesto que el anticuerpo monoclonal Hep

Par-1 como específico para tumores primarios hepáticos, sin embargo se ha demostrado que las neoplasias con diferenciación hepatoide muestran también positividad focal, lo que puede ser de utilidad para la confirmación diagnóstica¹⁷. Otro marcador importante es la AFP con una positividad del 46% al 94%, seguido por α 1-antitripsina (ACT) y α 1-antitriptasa (AAT)⁵. Actualmente, se reconoce que un alto porcentaje de los adenocarcinomas hepatoides no son productores de AFP (46%)¹⁶ y Yu, remarca que en sus 20 casos estudiados, sólo el 5.9% produjeron bilis¹⁰.

Clínicamente, la presentación es inespecífica y el síntoma reportado más frecuentemente es el dolor abdominal, seguido por fatiga y distensión^{4,5}. Frecuentemente, la primera manifestación clínica es secundaria a las metástasis hepáticas o al compromiso de los ganglios linfáticos regionales^{5,15,18,19} y ocasionalmente a pulmón y cerebro^{5,6,20}, que debido a la actividad antiproteasa de algunas moléculas producidas por este tipo de tumor (ACT y/o ATT), facilitan la permeación venosa y linfática temprana¹⁵.

Endoscópicamente, Sun informó que el 42% de las lesiones correspondían a Bormann 3, 19% a Bormann 2 y sólo en el 15% de sus casos detectaron neoplasia intramucosa sin invasión a pared gástrica, por lo tanto 65% de los pacientes se encontraban en estadios clínicos avanzados III (27%) y IV (38.5%) al momento del diagnóstico⁴.

Nagai informó en el 2011, que en sus pacientes la supervivencia a 5 años en enfermedad localmente avanzada es del 21% en adenocarcinomas hepatoides, independientemente de la producción de AFP, comparado con el 38% en los adenocarcinomas de tipo intestinal¹⁶. Recientemente, Zhang mostró que la cirugía radical con linfadenectomía regional, así como la resección de las metástasis hepáticas en lo posible y la quimioterapia adyuvante, se encuentran asociadas a un incremento en la supervivencia de hasta 27.5% a 3 años, siendo el estadio patológico, la cirugía y la quimioterapia adyuvante, los factores que más influyen en el pronóstico de los pacientes⁵.

Conclusión

El adenocarcinoma hepatoide de localización gástrica es una neoplasia maligna altamente agresiva, sin embargo la detección y tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico de los pacientes. El conocimiento de los criterios histológicos y comportamiento del tumor es esencial para establecer el diagnóstico. El hallazgo microscópico de pigmento biliar en una neoplasia gástrica es poco frecuente y subestimado, pero al encontrarse, orienta al patólogo y clínico en el diagnóstico, así como a la búsqueda de metástasis en estadios tempranos, que es una característica de este tumor. Desafortunadamente, con la aparición de los síntomas, la mayoría de los pacientes ya presentan metástasis a hígado, como en nuestro caso, y/o a ganglios linfáticos regionales. No obstante, con el diagnóstico e instauración de un tratamiento temprano con quimioterapia adyuvante, cirugía y resección en lo posible de las metástasis hepáticas, pudiera incrementarse la sobrevida. Por lo anterior, ante una lesión hepática sospechosa clínicamente de ser metastásica, y que histológicamente presenta pigmento biliar y/o producción de AFP, es importante recordar que “las neoplasias con aspecto hepatoide y producción de AFP y/o bilis no siempre son hepatocarcinomas”, y siempre debe realizarse correlación clínico-patológica como parte del estudio y manejo integral del paciente.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Fenoglio-Preiser C, Muñoz N, Carneiro F, et al. Gastric carcinoma. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO classification of tumors. Tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 39-52.
2. Ishikura H, Fukazawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-Producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report. *CANCER* 1985;56:840-848.
3. Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, et al. A-Fetoprotein-producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:654-661.
4. Sun K, Sae-Won H, Do-Youn o, et al. Clinicopathologic Characteristics And Treatment Outcomes Of Hepatoid Adenocarcinoma Of The Stomach, A Rare But Unique Subtype Of Gastric Cancer. *BMC Gastroenterology* 2011;11:56.
5. Zhang J, Shi S, Shao Y. Clinicopathological and Prognostic Features of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Chinese Medical Journal* 2011;124:1470-1476.
6. Inagawa S, Shimazaki J. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
7. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence d'alpha-fetoprotein au cours d'un cancer secondaire du foie d'origin gastrique. *Press Med* 1970;78:1277-1278.
8. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of alpha-fetoprotein, normal serum protein, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. *CANCER* 1981;48:1647-1655.
9. Ishikura H, Kirimoto K, Shamamoto M, et al. Hepatoid Adenocarcinomas of the Stomach. An analysis of seven Cases. *CANCER* 1986;58:119-126.
10. Yu C, Meng G, Hu W. Gastric Hepatoid adenocarcinoma: a Clinicopathological study of 20 cases. *Chin j Gen Surg* 2002;17:456-458.
11. Plaza J, Vitellas K, Frankel W. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Annals of Diagnostic Pathology* 2004;7:137-141.
12. Güngör U, Abdullah B, Koray C, et al. Alpha Fetoprotein Producing Gastric Hepatoid Adenocarcinoma. *J Pak Med Assoc* 2006;56:292-294.
13. Galvez-Muñoz E, Gallego-Plazas J, Gonzalez-Orozco V, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach- a different histology for not so different gastric adenocarcinoma: a case report. *International Seminars in Surgical Oncology* 2009;6:13.
14. Panagiotis J, Vlachostergios J, Ioannis A, et al. AFP-producing hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a case report. *Cases Journal* 2009;2:92-96.
15. Ishikura H, Kishimoto T, Andachi H, et al. Gastrointestinal Hepatoid Adenocarcinoma: Venous Permeation And Mimicry Of Hepatocellular Carcinoma, A Report Of Four Cases. *Histopathology* 1997;31:47-54.
16. Nagai E, Toshihiko Ueyama T, Takashi Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A Clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *CANCER* 1993;72:1827-1835.
17. Maitra A, Murakata L, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for Hepatocyte Paraffin 1 Antibody in Hepatoid Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract. *Am J Clin Pathology* 2001;115:689-694.
18. Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (hepatoid adenocarcinoma). *Mayo Clin Proc* 1997;72:1154-1160.
19. Gao YB, Zhang DF, Jin XL, et al. Preliminary study on the clinical and pathological relevance of gastric hepatoid adenocarcinoma. *J Dig Dis* 2007;8:23-28.
20. Zhang S, Wang M, Xue Y, et al. Cerebral metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *World J Gastroenterol* 2007;13:5787-5793.