

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, NÚM. 5, SEPTIEMBRE -OCTUBRE 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Estado actual de la vacunación contra el virus del papiloma humano

ARTÍCULOS ORIGINALES

Fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3

Impacto del apoyo de las Organizaciones No Gubernamentales en los resultados del tratamiento de pacientes con tumores germinales de testículo

Frecuencia y manejo de la diarrea como efecto adverso del uso de afatinib en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas: serie de casos y revisión de la literatura

Expresión de EVGF, EVGR2 y eNOS en cordomas. Estudio clínico patológico y de inmunohistoquímica

Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica en cáncer germinal de testículo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III

CASOS CLÍNICOS

Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a cáncer de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Insulinoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Ginecología y Obstetricia

Rabdomiosarcoma pseudovascular esclerosante de tórax. Reporte de caso y revisión de la literatura

Necrosis isquémica digital asociada a cáncer de ovario. Caso clínico

Factores asociados a complicaciones médico-quirúrgicas poscateterización venosa central en pacientes oncológicos. A propósito de un caso



www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2014 - 2015

Dra. Laura Torrecillas Torres
Presidenta

Dr. Samuel Rivera Rivera
Vicepresidente

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Secretario

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Tesorero

Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Dra. María de Lourdes Vega Vega
Dr. Enrique Ávila Monteverde

Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Dr. Rogelio Martínez Macías

Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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

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



ELSEVIER

Editado por:

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

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Septiembre - Octubre 2014, Vol. 13, Núm. 5

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

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. ABELARDO MENESES GARCÍA

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

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-
creas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUEIJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

Current status of human papillomavirus vaccination 271

Francisco Javier Ochoa-Carrillo

ORIGINAL ARTICLES

Fundamentals of Evidence-Based Medicine (EBM). EBM Series - 1st of 3 274

Bertha Beatriz Montaña-Velázquez, et al.

Impact of Non-Governmental Organizations support in the treatment of patients with testicular germ-cell tumors 278

Jorge Martínez-Cedillo, et al.

Frequency and management of diarrhea as an adverse effect of the afatinib use in Mexican patients with non-small cell lung cancer: case series and literature revision 285

Eduardo Téllez-Bernal, et al.

EVGF, EVGR2 and eNOS expression in chordoma. Pathological and immunohistochemical trial 291

Martha Lilia Tena-Suck, et al.

Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in germinal testis cancer 299

Erik Efraín Sosa-Durán, et al.

Contenido

EDITORIAL

Estado actual de la vacunación contra el virus del papiloma humano 271

Francisco Javier Ochoa-Carrillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

Fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3 274

Bertha Beatriz Montaña-Velázquez, et al.

Impacto del apoyo de las Organizaciones No Gubernamentales en los resultados del tratamiento de pacientes con tumores germinales de testículo 278

Jorge Martínez-Cedillo, et al.

Frecuencia y manejo de la diarrea como efecto adverso del uso de afatinib en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas: serie de casos y revisión de la literatura 285

Eduardo Téllez-Bernal, et al.

Expresión de EVGF, EVGR2 y eNOS en cordomas. Estudio clínico patológico y de inmunohistoquímica 291

Martha Lilia Tena-Suck, et al.

Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica en cáncer germinal de testículo 299

Erik Efraín Sosa-Durán, et al.

Contents

REVIEW ARTICLE

- Human papilloma virus. From its discovery to the development of a vaccine. Part I/III **308**
Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.

CLINICAL CASES

- Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with breast cancer **316**
Víctor Cruz-Hernández, et al.
- Insulinoma and pregnancy. Critical Care Obstetrics case report **320**
José Antonio Viruez-Soto, et al.
- Sclerosing, pseudovascular rhabdomyosarcoma chest. Case report and literature review **325**
Luis Cruz-Benítez, et al.
- Digital ischemic necrosis associated with ovarian cancer. Case report **333**
Mariana Ortiz-Reyes, et al.
- Factors associated with medical-surgical complications post central venous catheterization in patients with cancer. A purpose of a case **337**
Fabio José Luis Rico-Morlán, et al.

Contenido

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III **308**
Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.

CASOS CLÍNICOS

- Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a cáncer de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura **316**
Víctor Cruz-Hernández, et al.
- Insulinoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Ginecología y Obstetricia **320**
José Antonio Viruez-Soto, et al.
- Rabdomiosarcoma pseudovascular esclerosante de tórax. Reporte de caso y revisión de la literatura **325**
Luis Cruz-Benítez, et al.
- Necrosis isquémica digital asociada a cáncer de ovario. Caso clínico **333**
Mariana Ortiz-Reyes, et al.
- Factores asociados a complicaciones médico-quirúrgicas poscateterización venosa central en pacientes oncológicos. A propósito de un caso **337**
Fabio José Luis Rico-Morlán, et al.



EDITORIAL

Estado actual de la vacunación contra el virus del papiloma humano

Current status of human papillomavirus vaccination

Hace poco más de 30 años, se sugirió que el virus del papiloma humano (VPH) era el agente causal del cáncer cervicouterino (CaCu), pero no fue sino 15 años después cuando el virólogo alemán Harald zur Hausen fue galardonado con el premio Nobel de Medicina por identificar dicha relación¹, la cual constituye uno de los grandes avances para comprender el virus, la historia natural de la enfermedad de la infección por VPH y su importancia oncogénica². La infección por VPH es la enfermedad por transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos de Norteamérica, pues se estima que 14 millones de personas se infectan cada año por este virus³. En la actualidad, se ha establecido que la infección persistente con tipos virales de VPH de alto riesgo oncogénico, es el factor etiológico principal para desarrollar CaCu, entidad que en México ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres¹.

Hasta la fecha, se identificaron más de 200 genotipos de VPH, de los cuales cerca de una tercera parte infectan las mucosas del hospedero y más de 40 tipos se transmiten normalmente por vía sexual e infectan la región anogenital⁴⁻⁶. Se estima que hasta una cuarta parte de las personas sexualmente activas se infectan por VPH genital alrededor de los 21 años de edad, además que más de la mitad se infectará al menos una vez a lo largo de su vida⁴ y que cerca de 7% de los adultos contraen infecciones orales por VPH^{7,8}. Sin embargo, estudios de diagnóstico molecular han detectado la presencia de VPH en 8 de cada 10 mujeres sexualmente activas, las cuales no presentan síntomas⁴.

De la infección por VPH al desarrollo de CaCu

Se ha determinado que la relación entre el cáncer cervical y la infección por VPH es más alta, que la relación entre el

cáncer de pulmón y el tabaquismo, o que la relación entre el cáncer de hígado y el virus de la hepatitis B⁶. El VPH tiene la capacidad de estimular continuamente el crecimiento tumoral, de manera que en un periodo habitualmente largo se favorece la generación de mutaciones al azar en el genoma celular y esto conlleva a que algunas de ellas le confieran mayor capacidad oncogénica a la célula neoplásica⁹.

La infección por tipos oncogénicos del VPH es la causa principal de la neoplasia intraepitelial cervical. Así, el riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado parece ser mayor en pacientes con infección persistente por tipos oncogénicos de VPH, así como por valores altos de carga viral^{10,11}. Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas de partículas virales y no se asocian con lesiones malignas. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio parecen ser comunes, tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. Aunque el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos, existe la posibilidad de que en la zona de transformación epitelial del cuello uterino (un sitio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo), ocurra una variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales como del momento en que esta expresión suceda, lo que favorece el desarrollo de cáncer en estos sitios¹. Debido a que el VPH infecta el epitelio cervical sin entrar en la circulación, las partículas no se

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

exponen directamente al sistema inmunitario. Como resultado, la vigilancia inmunitaria típica, que involucra el tránsito de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del VPH puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección¹.

El CaCu ocurre en 2 formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico encontrado con mayor frecuencia en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y se relaciona con el VPH 16 en la mayoría de los casos. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente en estos casos, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores¹.

Experiencia con el uso de vacunas contra el VPH

Una parte fundamental en el manejo de las infecciones por VPH es el aspecto preventivo, y en ese sentido, las vacunas representan un medio extraordinario para lograr tal propósito. Las vacunas contra el VPH aprobadas hasta la fecha son 2⁶:

1. *Vacuna bivalente (VPH 16 y 18)*. Sintetizada mediante un sistema de expresión celular de un baculovirus, combinado con un compuesto de aluminio (AS04), que permite la protección e inducción de altos y prolongados títulos de anticuerpos, además de un aumento de la inmunidad

mediada por células. Su protocolo de administración es una dosis a los 0, 1 y 6 meses.

2. *Vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18)*. Se prepara mediante una proteína recombinante sintetizada en levaduras y se administra también con un compuesto aluminico como adyuvante. El esquema de vacunación es a los 0, 2 y 6 meses.

Tal como se muestra en la tabla 1, la vacuna tetravalente contra el VPH fue la primera en aprobarse (2006) y, de acuerdo con la literatura médica, posee un excelente grado de protección contra CaCu y verrugas genitales¹².

Además, la vacuna tetravalente ha demostrado una relación riesgo-beneficio aceptable; en los ensayos clínicos fase III a gran escala, la vacuna evitó hasta 100% de las lesiones cervicales premalignas moderadas y graves asociadas con los tipos 16 y 18, en mujeres no infectadas previamente por estos tipos de VPH¹³.

Ambas vacunas contienen partículas no infecciosas (carentes de ADN) similares a los virus, producidas mediante técnicas de recombinación^{6,13}. Tras la administración de 3 dosis, tanto la vacuna bivalente como la tetravalente, producen concentraciones elevadas de anticuerpos séricos en prácticamente todas las personas vacunadas. En las mujeres sin infección (ni previa ni actual por los genotipos 6, 11, 16 y 18), ambas vacunas alcanzan una protección mayor a 90% frente a la infección persistente por VPH durante periodos de hasta 5 años tras la vacunación (el máximo tiempo de seguimiento en los estudios realizados)¹³. Por otra parte, un mes posterior a la aplicación de la tercera dosis de la vacuna contra VPH, cerca de 100% de las mujeres (con edades entre 15 a 26 años) presentan anticuerpos detectables para cada genotipo del VPH, en concentraciones de 10 a 104

Tabla 1 Vacunas autorizadas para VPH y recomendaciones emitidas por el ACIP 2006-2014³

Características	Vacuna tetravalente (VPH4)	Vacuna bivalente (VPH2)
Fabricante	Merck and Co, Inc.	GlaxoSmithKline
Tipos de VPH	VPH 6, 11, 16, 18	VPH 16, 18
Años de aprobación (rango de edad)	Mujeres: 2006 (9-26 años) Varones: 2009 (9-26 años)	Mujeres: 2009 (9-25 años) Varones: aún no aprobado
Recomendaciones ACIP 2006	Mujeres: vacunación rutinaria; series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 26 años si no hubo vacunación previa	
Recomendaciones ACIP 2009	Mujeres: vacunación rutinaria o no; series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 26 años si no hubo vacunación previa Varones: vacunación de los 9 a 26 años de edad,* no se recomienda vacunación rutinaria	
Recomendaciones ACIP 2011	Varones: vacunación rutinaria, series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 21 años si no hubo vacunación previa;** vacunación recomendada hasta los 26 años en pacientes homosexuales o inmunocomprometidos (incluyendo pacientes infectados por VIH)	

ACIP: Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*); VPH: virus del papiloma humano; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

* Serie de 3 dosis en un intervalo de 0, 1-2 y 6 meses; las series de vacunación pueden empezar a los 9 años de edad.

** Pueden recibir la vacuna los pacientes varones con edades entre los 22 y 26 años.

veces más altas que aquellas que se registran en las infecciones naturales, cabe destacar que las concentraciones de anticuerpos que se obtienen después de la vacunación están inversamente relacionadas con la edad¹⁴.

Cuando se habla de marcadores para evaluar la eficacia de las vacunas contra el VPH, hay que considerar que el CaCu invasor se desarrolla tras un largo periodo. Por tanto, el mejor indicador hasta la fecha sigue siendo el desarrollo mismo de alteraciones a nivel citológico¹⁵.

Futuro prometedor

A pesar de que aún no existe una medida capaz de eliminar el riesgo de CaCu¹³, el desarrollo de vacunas específicas contra el VPH ha venido a dar una luz de esperanza para la prevención de un problema de salud, que sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

La aplicación sistemática de la vacuna contra VPH representa fehacientemente, una de las mejores opciones preventivas. Hoy en día, se cuenta con los avances de la ingeniería genética y las técnicas de DNA recombinante, que ofrecen herramientas consideradas como seguras y eficaces, de manera que no hay razón para no hacer uso de ellas.

Debido a la vigencia y pertinencia del tema, que ofrece una alternativa prometedora para abatir la presencia de los VPH oncogénicos, que impactan a la salud de los mexicanos y de los habitantes del mundo, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), iniciará a través de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), a partir de este número, la publicación de una serie de artículos abordando desde diferentes aspectos este tema apasionante, que representa un importante problema de Salud Pública.

Referencias

- Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 2009;4:205-216.
- Crosignani P, De Stefani A, Fara G, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. Springer Science + Business Media 2013;13(1):642.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention, CDC. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-05):1-30.
- Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, et al. Human Papillomavirus: Epidemiology and clinical features of related cancer. *Viruses and human cancer*. New York: Springer; 2014. p. 199-228.
- Zheng ZM. Human papillomaviruses. *Cancers in people with HIV and AIDS*. Springer New York 2014:87-112.
- Kim KS, Park SA, Ko KN, et al. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3(2):168-175.
- Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Infectious Diseases* 2011;204(4):566-573.
- Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
- Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):234-242.
- Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999;37:1030-1034.
- Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;103:519-524.
- Taylor MW. Vaccines against viral infections. *Viruses and man: A history of interactions*. Springer International Publishing; 2014;355-377.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:719-772.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
- Consultado en septiembre de 2014. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/>
- 2006-4222s-index.htm.

Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo*
Especialidad en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de
Cancerología, México D.F., México



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3

Bertha Beatriz Montaña-Velázquez^a, Marco Antonio Figueroa-Morales^b, Arturo Fernández-Celorio^a y Francisco Javier Ochoa-Carrillo^{c,*}

^aUnidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México D.F., México

^bHospital General de Zona N° 24, IMSS, México D.F., México

^cInstituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Toma de decisiones;
Medicina Basada en
Evidencia; Práctica
clínica basada en
evidencia; Guías de
práctica clínica;
Estudio clínico
aleatorio; Revisión;
México.

Resumen

Introducción: La evidencia de la investigación utiliza el criterio de jerarquización del conocimiento y los grados de recomendación para la toma de decisiones clínicas.

Material y métodos: Revisión narrativa. El objetivo fue describir la evidencia actual de los múltiples estudios que fueron identificados en investigaciones de literatura sistemática, acerca de los fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE).

Resultados: Los distintos niveles de evidencia dependen del tipo de pregunta que se pretende contestar y de la metodología empleada, integrando la experiencia clínica, los valores y las preferencias de los pacientes, así como costos derivados de la intervención. La MBE se ha convertido en todos los países desarrollados, en la manera de tomar decisiones clínicas, tanto en el consultorio frente al paciente, como en el momento de elaborar políticas públicas.

Conclusión: Este es el primero de una serie de 3 artículos de revisión sobre la MBE, con la finalidad de proponer entre nuestro gremio, el adquirir el compromiso de generar documentos para el manejo de padecimientos oncológicos.

KEYWORDS

Decision making;
Evidence-Based
Medicine; Evidence-
based practice;

Fundamentals of Evidence-Based Medicine (EBM). EBM Series - 1st of 3

Abstract

Introduction: Evidence on research uses knowledge hierarchy criteria and recommendation grades for clinical decision-making.

* Autor para correspondencia: División de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: (5255) 5568 5013. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

Practice guideline;
Randomized
controlled trial;
Review; Mexico.

Material and methods: Narrative review. The objective is describing the current evidence of the multiple studies identified through systematic searches of literature about fundamentals of Evidence-Based Medicine (EBM).

Results: The different levels of evidence depend on the type of question to be answered and the methodology applied in clinical studies, integrating clinical experience, patients' values and preferences, just like costs aroused from interventions. Evidence-Based Medicine has become a paradigm for developed countries in clinical decision-making, in both offices in front of the patient as much as public policies making.

Conclusion: This is the first of 3 revision articles on EBM as a way to generate conscience for creation of documents for oncologic diseases management.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) se define como la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia disponible, amalgamada con la mejor experiencia clínica, los valores y las preferencias de los pacientes y los costos¹. Para obtener la mejor evidencia científica sobre una pregunta clínica, debemos recurrir al método científico y de esta forma tener la confianza en que nuestras conclusiones sean producto de investigación de alta calidad y no de un error o del azar. La evidencia de la investigación utiliza el criterio de jerarquización del conocimiento y los grados de recomendación para la toma de decisiones clínicas. Los distintos niveles de evidencia dependen del tipo de pregunta que se pretende contestar y de la metodología empleada; es así que se pueden identificar 7 preguntas, referidas a la frecuencia de enfermedades, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, daños, beneficios y confiabilidad de pruebas, dependiendo de la pregunta y metodología empleadas. Por lo tanto, se requiere determinar el problema a resolver, convertirlo a una pregunta clínica estructurada, identificar la evidencia capaz de responder a dicha pregunta, evaluación crítica de la validez, impacto, aplicabilidad y jerarquización de la evidencia válida e integración de la mejor evidencia con la experiencia clínica, los valores y preferencias de los pacientes, así como costos derivados de la intervención.

Generar y estructurar preguntas clínicas

Las preguntas clínicas pueden emerger de los principales problemas de salud o cualquier aspecto relacionado con la salud del paciente. Luego se debe definir el área de interés. Un método para definir la pregunta clínica de interés e identificar los procesos para que la evidencia sea evaluada es mediante la formulación de preguntas con esquema PICO/PECO: P, Población; I/E, Intervención/Exposición; C, Comparación; O, *Outcome*, Resultado; con las siguientes consideraciones: ¿Qué tan común es el problema? (frecuencia), ¿es preciso mi diagnóstico o monitoreo de prueba? (diagnóstico), ¿qué pasaría si no añado terapia? (pronóstico), ¿es benéfica esta intervención? (beneficios del tratamiento), ¿cuáles son los daños más comunes?, ¿cuáles son los daños menos comunes?, y ¿vale la pena esta prueba?².

Realizar búsquedas eficientes de la literatura

Las bases de datos más utilizadas en medicina son MEDLINE y Embase. La manera más sencilla de ingresar es por medio de la base de datos PubMed³, la cual permite al usuario realizar búsquedas con lenguaje natural y términos booleanos. La *Cochrane Library and Review* publica únicamente revisiones con o sin meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados. Otras fuentes son: PsycInfo, PEDro, CINAHL, Tripdatabase, Redalyc, Artemisa, LILACS, Imbiomed, Up to Date, MD Consult, Info POEMs, Web MD, Web Med Portal, entre otros.

Evaluación crítica de la validez de la literatura científica

La calidad de la evidencia y la magnitud de sesgo se presentan de acuerdo al tipo de estudios, abarcando desde la opinión de expertos, pasando por diversos estudios observacionales hasta los experimentales y las guías de práctica clínica (GPC) que presentan menor sesgo y mayor calidad de la evidencia. Es de gran relevancia tener la mayor certeza de que las conclusiones de las asociaciones en un estudio clínico, son derivados de un efecto real y no de un error en la metodología. Es importante recalcar, que el mejor diseño de estudio clínico dependerá de la pregunta clínica que se quiera responder. Si nos preguntamos por ejemplo: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la quimioterapia combinada con radioterapia en comparación a la quimioterapia sola en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas?, un estudio clínico controlado nos puede responder esta pregunta con la mayor confiabilidad. Y si además, tenemos una revisión sistemática de la literatura que haya incluido estudios clínicos controlados de alta calidad, tendremos la mejor evidencia para contestar nuestra pregunta clínica. En el caso de pruebas diagnósticas, como cuando nos preguntamos: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la radiografía simple de tórax en comparación a la tomografía computarizada de alta resolución para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos?, un estudio de corte transversal de prueba diagnóstica sería el estudio para contestarla. De igual forma, una revisión sistemática de la literatura que haya incluido estudios de corte transversal nos brindaría la mejor calidad de la evidencia para responder a nuestra pregunta. Derivado de la

necesidad de distinguir estudios robustos metodológicamente hablando, de estudios débiles y con riesgos de sesgo importantes, se han creado instrumentos y organismos internacionales que permiten identificar estos sesgos y limitaciones, o al menos disminuirlos, aunque aún presentan ciertas deficiencias. Cochrane Collaboration es un organismo internacional en el que colaboran alrededor de 120 ciudades en el mundo, conjunta bases de datos que incluyen: *Cochrane Database of Systemic Reviews* (CDSR) (Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas), que resume los resultados de estudios cuidadosamente diseñados como los ensayos clínicos que proveen el más alto nivel de evidencia de las intervenciones terapéuticas, permitiendo así que los pacientes y el personal de salud puedan elegir lo más seguro para su tratamiento y si dicha información aplica en su escenario clínico; *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE) (Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad), *Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR) (Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados) y *Cochrane Review Methodology Database* (CRMD) (Base de Datos de Revisiones de Metodología). Otro organismo internacional importante es *Guidelines International Network* (G-I-N), una red fundada en 2002, con representación de 69 países de todos los continentes que, para disminuir la variación de la evidencia con respecto a las guías de práctica clínica (GPC), dirige, fortalece y apoya la colaboración y el trabajo para el desarrollo de las guías, también su adaptación e implementación. Actualmente cuenta con 6,335 guías (www.g-i-n.net). G-I-N busca mejorar la calidad de la atención en salud mediante la promoción y desarrollo sistemático de GPC y su aplicación a la práctica, mediante colaboración internacional. El grupo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), considera que los investigadores que conducen ensayos estudios clínicos no pueden pasar al proceso de publicación sin revelar sus deficiencias, por lo que proponen una *check-list* para realizarlo; al igual que los estudios de pruebas diagnósticas pueden usar las guías *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD) para gradar la evidencia de las pruebas diagnósticas, que es casi exclusiva para las dicotómicas.

Evolución en la manera de evaluar la evidencia

La proliferación de múltiples clasificaciones de la evidencia y sus diferentes interpretaciones puede plantear problemas, entre ellos la comunicación. Esta situación se contradice con el propio concepto de MBE, que ha sido creada en parte como instrumento para reducir las inconsistencias y ayudar a estandarizar la práctica clínica. La separación entre los “niveles de evidencia” para clasificar la validez de los estudios y el “grado de recomendación” que se confiere a una intervención tiene origen en la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC), en el año 1976. Posteriormente, diversas instituciones y sociedades científicas han adaptado y creado nuevos sistemas de clasificación de la calidad de la evidencia, de las cuales destacan: *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la clasificación del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (OCEBM), la clasificación del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, por sus siglas en inglés), el *New Zealand Guidelines Group*, el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) y la denominada *Strength of Recommendation*

Taxonomy (SORT). El grupo de trabajo GRADE se formó en 2004 para manejar los inconvenientes de los entonces sistemas de gradación de la evidencia y recomendaciones existentes⁴. Tiene como objetivo unificar criterios para que los distintos protagonistas en la elaboración de documentos con recomendaciones y GPC utilicen lenguajes comunes⁵. GRADE clasifica en 4 niveles la calidad de la evidencia: alta, moderada, baja y muy baja; y las recomendaciones como fuertes o débiles. La más alta calidad de la evidencia incluye a las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo, esa alta calidad puede ser degradada por limitaciones de los estudios, así los estudios observacionales con limitaciones importantes o sin fortalezas especiales debe ser considerada como de baja calidad. Los reportes de expertos de experiencia clínica o reportes de casos son clasificados como de muy baja calidad. La fuerza de recomendación es influida por la calidad de la evidencia, el equilibrio entre efectos deseables e indeseables, los valores y las preferencias de los pacientes, así como el costo. GRADE define calidad de evidencia de forma diferente para las revisiones sistemáticas de la literatura y para GPC. Para estas últimas, los “juicios sobre la calidad de la evidencia deben hacerse en el contexto de revisiones sistemáticas de la literatura, como las revisiones Cochrane”. “Sin embargo, las GPC son sólo tan buenas como la evidencia y los juicios en las que son basadas”⁵. El OCEBM (con niveles del 1 a 5 y métodos más comprensibles, son específicos para las preguntas clínicas), utiliza criterios similares a GRADE.

Conclusiones

La MBE se ha convertido en todos los países desarrollados en la manera de tomar decisiones clínicas, tanto en el consultorio frente al paciente, como en el momento de elaborar políticas públicas. Países como Gran Bretaña, Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Escocia, Australia, entre otros, tienen importantes instituciones que elaboran documentos para evaluar las tecnologías en salud (HTA, por sus siglas en inglés, *Health Technologies Assessments*), producen GPC y revisiones sistemáticas de la literatura con la finalidad de mejorar la calidad en la atención clínica en sus países y a nivel mundial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72.
2. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

3. Adhikari N, Shrestha S, Ansari I. Evidence based medicine. Kathmandu University Medical Journal 2006;4:383-389.
4. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Shashi S, Seshia G, Young B. The Evidence-based Medicine Paradigm: Where are We 20 Years Later? Part 2, *Can J Neurol Sci* 2013;40:475-481.



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto del apoyo de las Organizaciones No Gubernamentales en los resultados del tratamiento de pacientes con tumores germinales de testículo

Jorge Martínez-Cedillo^{a,*}, Miguel Ángel Álvarez-Avitia^a, Miguel Ángel Jiménez-Ríos^b, Pedro Fernando Martínez-Cervera^b, José Luis Aguilar-Ponce^a y Abelardo Meneses-García^c

^aDepartamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^bServicio de Urología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^cDirección General, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de testículo;
Tumor germinal de
testículo; México.

Resumen

Introducción: Los tumores germinales de testículo representan el tumor sólido más frecuente en hombres entre los 20-35 años de edad. Es un modelo de neoplasia curable. Con el acceso al tratamiento adecuado se puede lograr alta tasa de curación aún en pacientes con enfermedad avanzada. Desafortunadamente, no todos los pacientes con esta enfermedad tienen acceso al tratamiento por dificultades económicas comprometiendo la oportunidad de curación.

Objetivo: Evaluar el impacto que tiene sobre el éxito del tratamiento, el apoyo por parte de Organizaciones No Gubernamentales en los pacientes con tumores germinales de testículo.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes con tumores germinales de testículo, de los cuales 96 fueron evaluables para los resultados (55 seminomas y 51 no seminomas). La adherencia terapéutica fue excelente. Únicamente el 3% de pacientes abandonaron su tratamiento en comparación con el 20%-30% que habitualmente lo hace en nuestra Institución por falta de recursos económicos. La supervivencia para el grupo total fue de 97%, 94%, 89% a 24, 36 y 48 meses, respectivamente.

Conclusiones: Con el apoyo para el tratamiento, la mayoría de los pacientes con tumores germinales de testículo pueden recibir el tratamiento adecuado, logrando alta tasa de curación aún en enfermedad avanzada, con la oportunidad de reintegrarlos a la vida económicamente activa y productiva de la sociedad.

* Autor para correspondencia: Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: (55) 5573 4749. Celular: (044) 5539770246. Correo electrónico: jorge_martinezcedillo@yahoo.com.mx (Jorge Martínez-Cedillo).

KEYWORDS

Testicular cancer;
Germ-cell tumors;
Mexico.

Impact of Non-Governmental Organizations support in the treatment of patients with testicular germ-cell tumors

Abstract

Introduction: Germ cell tumors of testis are the most common solid tumors in men 20 to 35 years of age. It is considered a model of curable malignancy. With the access to the treatment, germ-cell tumors are curable even in the presence of metastatic disease. Unfortunately, many patients do not have the opportunity to receive any treatment because of personal economic problems compromising their curability.

Objective: To evaluate the impact of Non-Governmental Organizations support in the success of treatment in patients with testicular germ-cell tumors.

Results: One hundred patients with testicular germ-cell tumors were included; and 96 were evaluated (55 seminomas and 51 nonseminomas). The adherence was excellent. Only 3% of patients abandoned their treatment. This compare favorably with 20%-30% of patients usually abandon the treatment at our institution. The overall survival in the total group was 97%, 94%, and 89% at 24, 36, and 48 months respectively.

Conclusions: With appropriate and sufficient support, most patients could receive their treatment with high rates of curability even in disseminated disease.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

De los tumores primarios de testículo, aproximadamente el 95% se originan de las células germinales. Los tumores de células germinales son poco frecuentes constituyendo aproximadamente el 2% de todos los tumores que se presentan en el hombre. Sin embargo, es el tumor sólido más común en hombres entre los 20 y 35 años de edad¹. Su incidencia va en aumento en algunos países. En Estados Unidos se calculan aproximadamente 8,000 nuevos casos detectados anualmente². Se considera un modelo de neoplasia altamente curable aún en presencia de enfermedad avanzada. Es importante el progreso que se ha realizado en el tratamiento de los tumores germinales en la enfermedad avanzada con un sustancial incremento en la tasa de curación, de aproximadamente 25% a mediados de los años setenta, a más del 80% en la actualidad^{1,3-5}. Esta tasa de curación se debe a la efectividad de la quimioterapia desde la introducción del cisplatino y a los avances en la cirugía. Ningún otro tumor sólido en etapas avanzadas tiene estos resultados.

La importancia de los tumores germinales radica precisamente en estos 2 aspectos; por un lado, es el tumor sólido más frecuente en individuos en etapas de la vida altamente productiva y en segundo, la probabilidad de curarlos y reintegrarlos a la vida productiva del país. El éxito depende en no retrasar el diagnóstico y en conducir adecuadamente el tratamiento.

El acceso a los tratamientos es un problema serio en algunos sistemas de salud que compromete la curación de los pacientes. El abandono del tratamiento por falta de recursos económicos se presenta en alto porcentaje aún en pacientes con tumores germinales de testículo, impidiendo así su curación. Ésta ha sido una dificultad mayúscula en nuestro Instituto durante muchos años, teniendo que recurrir a diferentes instancias para buscar apoyo que permita a los

pacientes someterse a los tratamientos adecuados. Desafortunadamente, no siempre se consiguen los recursos necesarios disminuyendo la probabilidad de curación en estos pacientes.

El presente, es un estudio piloto que evalúa el impacto en los resultados de la adherencia terapéutica y la efectividad del tratamiento en pacientes con tumores germinales de testículo, incluidos en un programa de apoyo para su tratamiento por parte de Organizaciones No Gubernamentales.

Material y método

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales primario de testículo, tanto seminomas como no seminomas, cualquier etapa clínica, sin tratamiento previo. Con función hematológica, renal y hepática normales. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Como tratamiento inicial se realizó orquiectomía radical del testículo afectado. La evaluación previa a la administración de quimioterapia incluyó examen físico; determinaciones de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, marcadores tumorales séricos (alfa-fetoproteína [AFP], fracción beta de gonadotropina coriónica [FBGC], deshidrogenasa láctica [DHL]), así como radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis. La TAC de tórax en caso de sospecha de metástasis pulmonares e imagen por resonancia magnética de cerebro en caso de sospecha de metástasis cerebrales. Se dio consejo a cerca de banco de semen.

Los pacientes con seminoma etapa clínica I se sometieron a quimioterapia adyuvante, con 1-2 ciclos de carboplatino a dosis de área bajo la curva (AUC) de 7. Los pacientes con seminoma metastásico, recibieron quimioterapia con esquema estándar de EP (etopósido y cisplatino), 4 ciclos

administrados cada 3 semanas. Al finalizar el tratamiento con quimioterapia, se realizó TAC de los sitios afectados. Los pacientes con residual mayor de 3 cm posterior a la administración de quimioterapia, se sometieron a radioterapia.

Los pacientes con tumores no seminomatosos etapa clínica I se vigilaron posterior a la orquiectomía y únicamente en caso de recaída, se ofreció quimioterapia con esquema estándar de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) 3-4 ciclos, administrados cada 3 semanas, de acuerdo al grupo de riesgo de la clasificación internacional en el momento de la recurrencia.

Los pacientes con tumores no seminomatosos metastásicos se sometieron a 3-4 ciclos de quimioterapia con esquema estándar de BEP, dependiendo del grupo de riesgo de acuerdo a la clasificación internacional. Durante el tratamiento la evaluación incluyó examen físico, determinaciones de biometría hemática, química sanguínea, AFP, FBGC, DHL previa a la administración de cada ciclo. Al final del tratamiento se realizó TAC. Los pacientes con tumores no seminomatosos que quedaron con lesiones residuales después de la administración de quimioterapia se sometieron a resección de las mismas. Los pacientes cuya resección completa mostró tumor viable residual en cualquier sitio, se sometieron a 2 ciclos de quimioterapia a base de TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino), a dosis estándar. Aquellos cuya resección de residual fue teratoma, ya no recibieron más quimioterapia.

La respuesta fue clasificada de la siguiente forma:

Respuesta completa a quimioterapia: desaparición clínica, radiológica y bioquímica de toda evidencia de enfermedad o cuando todas las lesiones residuales, posterior a la quimioterapia sean resecaadas y muestren necrosis, fibrosis o teratoma maduro.

Respuesta completa a quimioterapia más cirugía: respuesta bioquímica con marcadores tumorales negativos y resección de las lesiones residuales, posterior a la quimioterapia pero con tumor viable histológicamente.

Respuesta parcial con marcadores tumorales negativos: marcadores tumorales negativos pero con evidencia radiológica de enfermedad no resecaable.

Progresión de la enfermedad: toda evidencia de progresión bioquímica o por imagen de la enfermedad.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS® versión 17.0. La descripción de la población fue mediante frecuencias y porcentajes. La supervivencia fue analizada mediante el método de Kaplan-Meier tomando en cuenta desde la fecha de la orquiectomía.

Resultados

Se incluyeron 100 pacientes, del 14 de enero del 2010 al 02 de abril del 2011. Dos se excluyeron por no haber terminado tratamiento, otro se retiró del estudio y uno más por falla de escrutinio. Para el análisis se tomaron en cuenta 96 pacientes. En la tabla 1 se pueden apreciar las características clínicas de los pacientes. La mediana de edad fue de 27 años (rango 16-49 años). La mediana de seguimiento fue de 32 meses (rango 8-49 meses). Fueron 45 pacientes con tumores seminomas y 51 no seminomas. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron retroperitoneo seguido de

Tabla 1 Características de los pacientes, N (96)

Edad		
Mediana	27	
Rango	16-49	
Histología	N	%
Seminoma	45	46.9
I	30	67
II- III	15	33
No seminoma	51	53.1
I	16	31.4
II- III	35	68.6
Sitios de metástasis		
Retroperitoneo	48	96
Pulmón	17	34
Mediastino	9	18
Hígado	3	6
Ingle	2	4
Supraclavicular	3	6
Ósea	1	2
Marcadores tumorales pretratamiento	Mediana	Rango
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	166.5	2.3-43481
Fracción beta (UI/L)	60.3	0-147988
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	462	

pulmón. La mediana de los niveles séricos de AFP fue de 166.5 ng/mL (rango 2.3-43,481), FBGC 60.3 UI/L (rango 0-147,988) y DHL 462 UI/L (rango 120-2,659).

- **Seminomas.** Treinta pacientes estaban en etapa clínica I. Recibieron tratamiento con quimioterapia a base de un ciclo o 2 de carboplatino. Ninguno ha recaído y todos están vivos. Los seminomas metastásicos fueron en 15 pacientes. Se sometieron a 4 ciclos de quimioterapia con EP. De ellos, 8 tuvieron respuesta completa a quimioterapia. En 7 pacientes fue necesario tratamiento con radioterapia posterior a los 4 ciclos de EP por persistencia tumoral (tabla 2). Todos ellos alcanzaron respuesta completa posterior a la radioterapia. Un paciente que alcanzó respuesta completa con quimioterapia, recayó a los 5 meses en retroperitoneo. Se administró radioterapia como tratamiento de salvamento, alcanzando respuesta completa. Todos los pacientes están vivos (tabla 3).
- **No seminomas.** De estos pacientes, 16 fueron etapa clínica I y no recibieron tratamiento adyuvante. De ellos, recayeron 2 pacientes a los 24 y 29 meses de vigilancia. El primero recayó en pelvis y el segundo en retroperitoneo. Ambos recibieron quimioterapia con BEP alcanzado respuesta completa. Todos permanecen vivos sin datos de actividad tumoral. Treinta y cinco pacientes con tumores no seminomatosos se

Tabla 2 Respuesta a tratamiento

Seminoma N (15)	N	%
RC a quimioterapia	8	53.3
RC a quimioterapia + radioterapia	7	46.7
No seminoma N (35)		
RC a quimioterapia	22	62.9
RC a quimioterapia + cirugía	5	14.3
RC a cirugía	1	2.8
Progresión	7	20

RC: respuesta completa.

Tabla 3 Estado de los pacientes

Seminoma	N	%
Vivos sin AT	45	100
No seminoma	51	
Vivos sin AT	43	84.3
Vivos con AT	3	5.9
Muertos por AT	5	9.8

AT: actividad tumoral.

presentaron con enfermedad metastásica. Uno de ellos, con metástasis única en pulmón y márgenes tumorales negativos, se sometió a resección de la lesión con resultado histológico de teratoma maduro, por lo que no se administró quimioterapia. Los otros 34 pacientes recibieron quimioterapia con BEP. Veintidós tuvieron respuesta completa a quimioterapia; 5 respuesta completa a quimioterapia más cirugía; 7 pacientes con enfermedad estable o progresión (tablas 2 y 3). De los pacientes que progresaron, 4 fallecieron por actividad tumoral y 3 están vivos con actividad tumoral. De los pacientes que alcanzaron respuesta completa, 4 recayeron a los 7, 8, 14 y 17 meses de vigilancia. De estos, uno se rescató con quimioterapia de segunda línea con TIP, y 2 con pura cirugía cuyo resultado histológico de la lesión fue teratoma maduro; el otro paciente no logró rescatarse y falleció por actividad tumoral.

- **Supervivencia.** La supervivencia del grupo en total es de 97%, 94% y 89% a los 24, 36 y 48 meses, respectivamente (fig. 1). La supervivencia de los pacientes con seminomas es del 100%, en tanto que en los no seminomas es de 95%, 90% y 82% a los 24, 36 y 48 meses, respectivamente (fig. 2). La supervivencia de los pacientes con no seminomas etapa clínica I también es del 100%. El descenso en la curva de supervivencia en los pacientes con tumores no seminomas, se debe a los pacientes con etapa clínica II y III cuya supervivencia es de 93%, 85% y 76% a los 24, 36 y 48

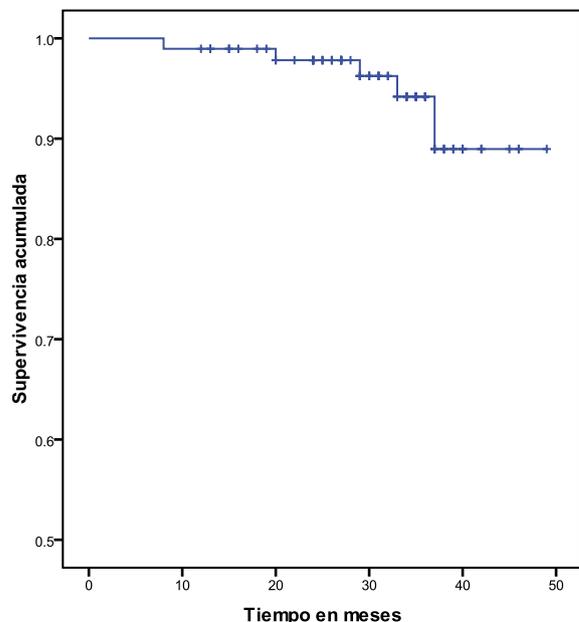


Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global.

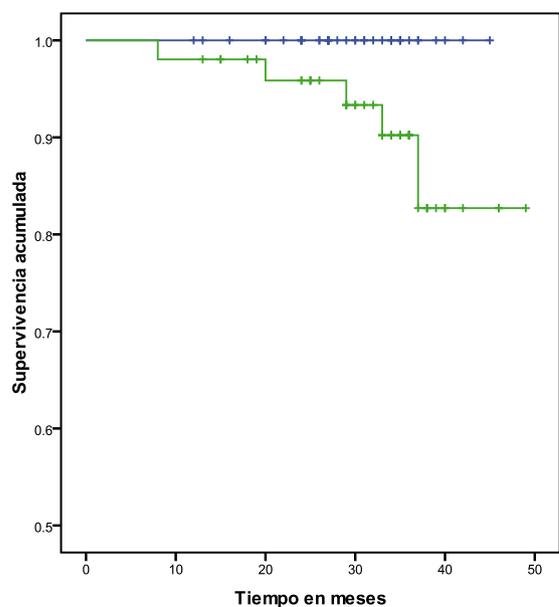


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por tipo histológico.

meses, respectivamente (figs. 3 y 4). No se realizó un análisis estratificado de supervivencia de acuerdo al grupo pronóstico de la clasificación de la *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCG, por sus siglas en inglés) por el tamaño de la muestra, pero de los pacientes que fallecieron, uno pertenecía al grupo de pronóstico intermedio y los demás al grupo de pobre pronóstico.

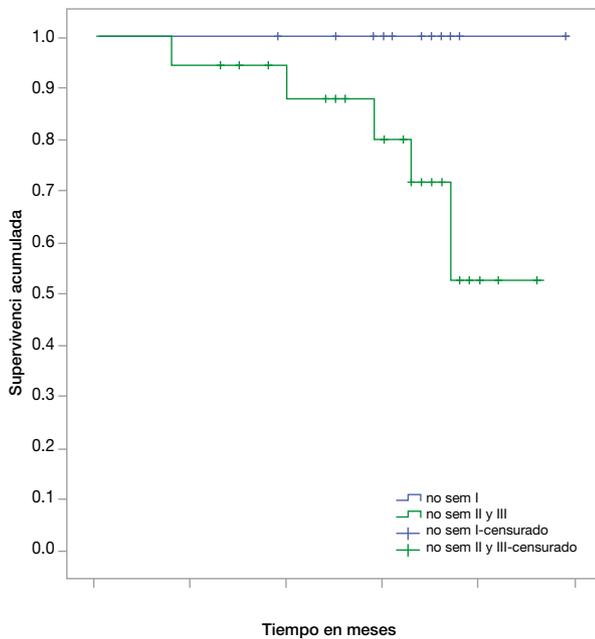


Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia en no seminomas por etapa clínica.

Conclusiones

El pronóstico de los pacientes con tumores germinales de testículo ha mejorado significativamente a partir del uso de la quimioterapia combinada basada en cisplatino. En la década de los setenta, sólo un 25% de los pacientes lograba supervivencia prolongada. En la actualidad, la tasa de curación es de aproximadamente 80% tomando en cuenta todas las etapas clínicas. En etapas tempranas, prácticamente el 100% de los pacientes pueden ser curados^{1,5-15}. Aún en presencia de enfermedad metastásica es curable¹⁶⁻²⁰. El IGCCG divide a los pacientes con enfermedad metastásica en 3 grupos con diferente tasa de supervivencia, la de 5 años para tumores no seminomatosos es de 92%, 80% y 48% para los grupos de buen, intermedio y pobre pronóstico, respectivamente. Para los tumores seminomatosos, la supervivencia a 5 años es de 86% y 72% para los grupos de buen e intermedio pronóstico, respectivamente. No hay grupo de pobre pronóstico en tumores seminomatosos²¹. Asimismo, existen probabilidades de curación en pacientes con enfermedad recurrente o resistente a la primera línea de tratamiento. Los tratamientos de rescate con esquemas de quimioterapia a dosis estándar o altas dosis con trasplante de células hematopoyéticas, conducen a altas tasas de respuesta con supervivencia prolongada. Con esta alternativa se puede alcanzar del 60% al 70% de respuestas completas, con 65% de pacientes con supervivencia prolongada^{17,22-26}.

Las dosis altas de quimioterapia inicialmente se administraron en pacientes altamente tratados con pobre respuesta. Con el avance en las medidas de soporte y en los esquemas de altas dosis administradas como tercera o segunda línea, se logran respuestas completas alrededor del 50% y supervivencia prolongada en el 50%-60% de los pacientes²⁷⁻³³.

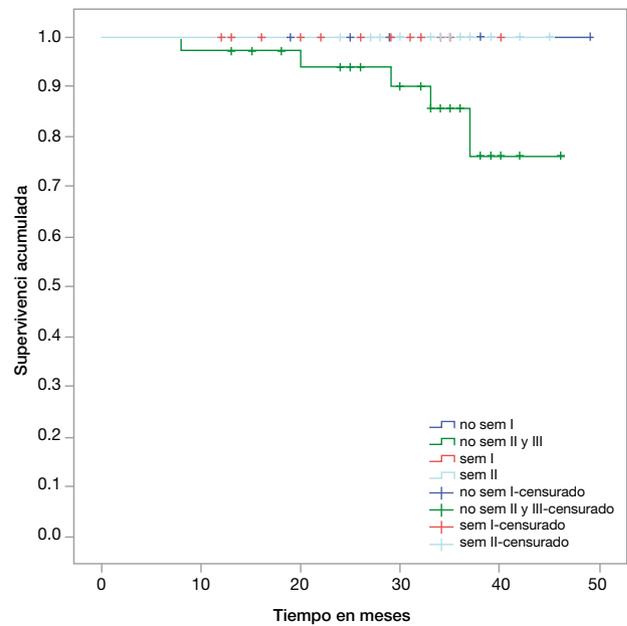


Figura 4 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por tipo histológico y etapa clínica.

Durante muchos años, uno de los problemas fundamentales en nuestro sistema de salud ha sido el acceso a los medicamentos y tratamientos en pacientes con diferentes neoplasias, debido a problemas de índole económica por parte de los pacientes. Específicamente, en pacientes con tumores de células germinales de testículo, siendo una enfermedad potencialmente curable aún en etapas avanzadas, era una lástima ver el abandono del tratamiento por falta de recursos económicos, privándose así de las probabilidades de curación. En el Instituto Nacional de Cancerología, los tumores de células germinales de testículo constituyen la tercera neoplasia más frecuente después del cáncer de mama y de cuello uterino; siendo el tumor sólido más común en hombres.

Con la colaboración de Organizaciones No Gubernamentales se llevó a cabo este proyecto de apoyo a pacientes con tumores de células germinales de testículo, demostrando el impacto que tiene este tipo de ayuda en el éxito del tratamiento.

Los resultados demuestran en primer lugar que el abandono al tratamiento fue mínimo. Únicamente 3 pacientes (3.1%) lo abandonaron. Esto contrasta con el porcentaje de pacientes que abandonan su tratamiento por falta de recursos, que oscila alrededor del 25%-30% en nuestra Institución. Se logra así, que prácticamente todos los pacientes reciban el tratamiento planeado, lo cual repercute en el éxito del mismo. Esto se tradujo en excelente tasa de supervivencia del 89% a 4 años para el grupo total. La supervivencia en etapas tempranas es del 100% tanto en pacientes con seminomas como no seminomas. En los pacientes con no seminomas avanzados, el 80% de los pacientes están vivos a 48 meses.

Por su parte, el Gobierno Federal con la implementación del Seguro Popular con su Programa de Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos ha logrado incluir la

atención gratuita de diferentes neoplasias en la población mexicana que no cuenta con seguridad social. A partir de enero del 2012 se incluyó en este programa a pacientes con tumores germinales de testículo, garantizando así su tratamiento y con ello la oportunidad de curación, lo cual ha sido un acierto importante ya que es una neoplasia curable en población económicamente activa y altamente productiva para el país.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

La Fundación Rebeca de Alba proporcionó los recursos para el tratamiento de los pacientes. La empresa PISA proporcionó recursos para la recolección de datos y el análisis estadístico.

Referencias

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-254.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990;8:1777-1781.
4. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of dissemination germ-cell tumor with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med* 1987;316:1435-1440.
5. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KM, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-256.
6. Tamstad T, Dahl O, Cedermark GC, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: The SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009;27:2122-2128.
7. Aparicio J, Germa JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second Spanish germ cell cancer cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8717-8723.
8. Albers P, Siener R, Krega S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2966-2972.
9. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: The third Spanish germ cell cancer group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4677-4681.
10. Cummins S, Yau T, Huddart R, et al. Surveillance in stage I seminoma patients: A long-term assessment. *Eur Urol* 2010;57:673-678.
11. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchectomy surveillance and selective adjuvant carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14: 867-872.
12. Oliver RTD, Mason MD, Mean GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
13. De Wit R, Bosl GJ. Optimal management of clinical stage I testis cancer: One size does not fit all. *J Clin Oncol* 2013;31:3477-3479.
14. Nichols CR, Roth B, Albers P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3490-3493.
15. Stiggelbout AM, Kiebert GM, de Haes JC. Surveillance versus adjuvant chemotherapy in stage I non-seminomatous testicular cancer: A decision analysis. *Eur J Cancer* 1996;32A:2267-2274.
16. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299(6):672-684.
17. Kondagunta G, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:5493-5502.
18. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18(5):917-924.
19. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. Final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-1875.
20. Culin S, Kramar A, Theodore Ch, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastin/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate and poor-risk metastatic non seminomatous germ cell tumors: Genito Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008;26:421-427.
21. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
22. Harstrick A, Schmol HJ, Wilke H, et al. Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1549-1555.
23. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504.
24. MacCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-2563.
25. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555.
26. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-2418.
27. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996;14:2638-2645.
28. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346-3351.
29. Vaena DA, Arbonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003;21:4100-4104.
30. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomized trial of high dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1152-1159.
31. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348.

32. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:81-88.
33. Beyer J, Kingreen D, Krause M, et al. Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high-dose chemotherapy. *Cancer* 1997;79:161-168.



ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia y manejo de la diarrea como efecto adverso del uso de afatinib en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas: serie de casos y revisión de la literatura

Eduardo Téllez-Bernal^{a,*}, Carmen Aguilar-Jiménez^b, Luis Alfonso Adel-Álvarez^c, Juan Carlos Cruz-López^d, Iván Romarico González-Espinoza^b y Alma Mendoza-López^a

^a Especialidad en Oncología Médica, Unidad Médica Oncológica, Puebla, Pue., México

^b Especialidad en Oncología Médica, Hospital Ángeles, Puebla, Pue., México

^c Especialidad en Oncología Médica, Jefatura del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario, Puebla, Pue., México

^d Especialidad en Oncología Médica, Hospital ISSSTE, Puebla, Pue., México

PALABRAS CLAVE

EGFR; Inhibidor de tirosin cinasa; Afatinib; Diarrea; Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Efectos adversos; México.

Resumen

Introducción: Los inhibidores reversibles de tirosin cinasa (erlotinib y gefitinib) han mostrado beneficio en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); sin embargo, los pacientes desarrollarán resistencia. Afatinib es un bloqueador selectivo e irreversible de la familia ErbB, que inhibe el EGFR mutado y el EGFR con las mutaciones L858R y Del19, el cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de estos pacientes. La diarrea se presenta en 96% de los pacientes tratados con afatinib; su manejo evita reducciones de dosis y suspensiones del tratamiento.

Material y métodos: El objetivo de este trabajo es reportar la frecuencia de diarrea en pacientes mexicanos con CPCNP y mutaciones de EGFR, tratados con afatinib, bajo un protocolo de uso compasivo en la Unidad Médica Oncológica en Puebla, México, de diciembre de 2012 a febrero de 2014. Se revisaron los expedientes, se identificaron los casos que presentaron diarrea y su manejo. Se obtuvieron frecuencias y se realizó revisión de la literatura médica.

Resultados: La diarrea se presentó en 85% de los 7 pacientes incluidos. La mediana de tiempo de presentación fue de 9 días (0-44). Cien por ciento de los pacientes fueron tratados con loperamida y dieta astringente. Otros fármacos utilizados fueron codeína y morfina. No se registraron ajustes de dosis o suspensión del tratamiento, secundarios a diarrea.

Conclusiones: La diarrea es un efecto adverso común del tratamiento con afatinib. Su frecuencia en nuestra población fue similar a la reportada. La educación del paciente y su manejo oportuno son claves para el tratamiento óptimo con afatinib.

* Autor para correspondencia: Unidad Médica Oncológica. Blvd. Gustavo Díaz Ordaz N° 3906, Colonia Anzures, C.P. 72530, Puebla, Pue., México. Teléfono: (01 222) 2379880. Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (Eduardo Téllez-Bernal).

KEYWORDS

EGFR; Tyrosin kinase inhibitor; Afatinib; Diarrhea; Non-small cell lung cancer; Adverse effects; Mexico.

Frequency and management of diarrhea as an adverse effect of the afatinib use in Mexican patients with non-small cell lung cancer: case series and literature revision

Abstract

Background: Reversible inhibitors of tyrosine kinase (erlotinib and gefitinib) have shown benefit in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations; however, patients will develop resistance. Afatinib is a selective reversible ErbB family blocker, which inhibits mutated EGFR and EGFR with mutations L858R and Del19. It has proved efficacy in the treatment of the abovementioned patients. Diarrhea is present in 96% of the patients treated with afatinib; its management prevents doses reductions and treatment suspension.

Material and methods: The objective of this work is reporting diarrhea frequency in Mexican patients with NSCLC and EGFR mutations, treated with afatinib, under a compassionate use at Medical Unit in Puebla, Mexico between December 2012 and February 2014. Medical records were examined; cases with diarrhea and its treatment were presented. Frequencies were recorded. Literature revision was carried out.

Results: Seven patients were included. Diarrhea was present in 85% of them; the median was 9 days (0-44). The 100% was treated with loperamida and astringent diet. Other administered drugs were codeine and morphine. No doses adjustments or treatment suspension secondary to diarrhea were recorded.

Conclusions: Diarrhea is a common adverse effect of afatinib treatment. Its frequency in our population was similar to the reported in literature. Educate the patient and timely treat diarrhea are key to accomplish for an optimal treatment with afatinib.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), un receptor de tirosin cinasa comúnmente sobreexpresado o aberrantemente activo en cánceres epiteliales, ha demostrado ser una estrategia exitosa en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

Los inhibidores reversibles de la tirosin cinasa de EGFR, como erlotinib y gefitinib, han demostrado beneficio en términos de respuesta y tiempo de la progresión en CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR; sin embargo, a la larga los pacientes tratados con estos agentes desarrollarán resistencia. Ésta ha provocado el desarrollo de nuevos inhibidores de tirosin cinasa del EGFR¹.

Afatinib es un bloqueador selectivo e irreversible de la familia ErbB. La actividad sostenida de este fármaco se debe a su unión covalente a residuos de cisteína específicos en el sitio de unión del ATP de la molécula blanco. A diferencia de otros agentes, afatinib tiene la capacidad de actuar sobre la forma fosforilada activa de los receptores de membrana de la familia ErbB. Estos mecanismos le permiten tener más potencia inhibitoria que erlotinib y gefitinib contra el EGFR no mutado y el EGFR con las mutaciones L858R y Del19. Además, afatinib tiene la capacidad de inhibir la tirosin cinasa con la mutación T790M *in vitro* y en modelos animales¹.

El programa LUX-Lung ha realizado una serie de estudios clínicos fase III que han comprobado la eficacia de afatinib en el tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con CPCNP con EGFR mutado²⁻⁴.

El EGFR es necesario para mantener la integridad de la mucosa y de la piel y para promover su reparación; por lo tanto, los efectos adversos más comúnmente asociados a los inhibidores de tirosin cinasa del EGFR son los gastrointestinales y cutáneos. La diarrea se presenta hasta en 96% de los pacientes tratados con afatinib y su manejo es importante para evitar reducciones de dosis o la suspensión del tratamiento⁵.

El objetivo de este estudio es reportar la frecuencia de diarrea en pacientes mexicanos con CPCNP y mutaciones de EGFR, tratados con afatinib, bajo un protocolo de uso compasivo llevado a cabo en la Unidad Médica Oncológica en el estado de Puebla, México. Además se realizará una revisión de la literatura médica sobre el manejo de este efecto adverso.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de pacientes con CPCNP, EGFR mutados, tratados con afatinib bajo un protocolo de uso compasivo en la Unidad Médica Oncológica en el estado de Puebla, entre diciembre de 2012 y febrero de 2014. Se recopilaron los datos de los efectos adversos presentados durante el tratamiento. Se identificaron los casos de los pacientes que presentaron diarrea y se clasificaron de acuerdo con los criterios de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁶. Se revisó el tratamiento y los ajustes de dosis secundarios a la severidad de la misma. Se obtuvieron frecuencias de los datos obtenidos.

Resultados

Siete pacientes fueron incluidos en el protocolo de uso compasivo con afatinib, todos ellos con el diagnóstico de CPCNP, EGFR mutado. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con quimioterapia, 5 de ellos habían recibido tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa de EGFR reversible (gefitinib 1, erlotinib 3, ambos 1).

Los efectos adversos grado 1 o 2 más frecuentes fueron dermatitis acneiforme y la astenia/adinamia, los cuales se presentaron en 100% de los pacientes. La diarrea se presentó en 85% de los pacientes. Otros efectos adversos fueron paroniquia (42%), pérdida de peso (42%), náusea (14%), hiporexia (42%), cefalea (14%), xerosis (42%) y dispepsia (28%). No se presentaron efectos adversos grado 3 o 4.

Se realizaron ajustes de dosis en 42% de los pacientes, en uno de ellos (14%) por pérdida de peso y en 2 más (28%) por paroniquia. No se registraron disminuciones de dosis secundarias a diarrea (en la tabla 1 se mencionan las características de los pacientes que presentaron diarrea).

La mediana de tiempo de presentación de la diarrea fue de 9 días (0-44). Cien por ciento de los pacientes fueron inicialmente tratados con loperamida y dieta astringente. Otros fármacos relacionados con mejoría de la diarrea fueron la codeína en un paciente y morfina en otro.

Discusión

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diarrea se define como 3 o más evacuaciones líquidas en un periodo de 24 horas. Su graduación a través de la CTCAE (tabla 2), facilita su manejo de acuerdo con la severidad⁷.

La diarrea es un efecto secundario frecuente durante la administración de inhibidores de tirosin cinasa del EGFR. Su presencia afecta en forma importante la calidad de vida de los pacientes, ya que provoca desnutrición, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico y, si no es vigilada adecuadamente, puede causar insuficiencia renal aguda que puede poner en peligro la vida del paciente⁷.

Aunque el mecanismo fisiopatológico no es claro, una hipótesis es que la presencia de EGFR en las células de origen epitelial resulta en un exceso de secreción de cloro, lo cual deriva en una forma de diarrea secretora. Sin embargo, se piensa que el origen de la diarrea se debe a múltiples factores, como alteraciones de la motilidad intestinal, (poco tiempo de tránsito intestinal y una reducción en la absorción de agua), alteraciones en las criptas colónicas (lo cual afecta la absorción de agua en el colon), cambios en la micro flora intestinal y transporte alterado en el colon⁷.

Hemos visto que uno de los efectos adversos más frecuentes asociados a la terapia con afatinib es la diarrea, la cual se ha reportado hasta en 87%-96% de los pacientes. Sin embargo, sólo 6%-17% de ellos presentan diarrea grado ≥ 3 . La

Tabla 1 Características de los pacientes tratados con afatinib que presentaron diarrea

Paciente	Ajuste dosis por diarrea	Grado*	Tratamiento diarrea	Otras maniobras
1	No	1	Loperamida	Dieta, codeína
2	No	1	Loperamida	Dieta, ondansetrón
3	No	1	Loperamida	Dieta
4	No	1	Loperamida	Dieta, morfina
5	No	1	Loperamida	Dieta
6	No	1	Loperamida	Dieta

* De acuerdo con criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tabla 2 Criterios de clasificación de la severidad de la diarrea del *US National Cancer Institute*⁶

Grado CTCAE	Criterio/ efecto
1	Incremento de < 4 evacuaciones al día, sobre la basal
2	Incremento de 4 a 6 evacuaciones al día, sobre la basal, IV, líquidos, < 24 horas, hospitalización indicada, interfiere con ADL
3	Incremento de ≥ 7 evacuaciones al día, sobre la basal, incontinencia; IV, líquidos, < 24 horas, hospitalización indicada, interfiere con ADL
4	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (por ejemplo, síncope hemodinámico)
5	Muerte

ADL: actividades cotidianas; CTCAE: Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (por sus siglas en inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IV: intravenoso.

percepción general es que la frecuencia de diarrea es mayor en pacientes tratados con afatinib, que en los tratados con erlotinib o gefitinib¹. En la tabla 3 se comparan las frecuencias de diarrea en los principales estudios con uso de afatinib, erlotinib y gefitinib en CPCNP¹.

En un análisis conjunto, no publicado, de la seguridad de afatinib como monoterapia en estudios fase II y III en tumores sólidos, aproximadamente 83.3% de los pacientes tratados con dosis de 50 mg/día presentó diarrea de cualquier grado. Los eventos grado 3 fueron reportados en 17.9% de los pacientes y un total de 0.6% tuvo diarrea grado 4. No obstante, la diarrea fue manejada efectivamente y solamente 4.8% de ellos suspendió el medicamento por este evento adverso. En los pacientes tratados con una dosis inicial de 40 mg/día, la diarrea fue observada en 75.9%; 6.9% fueron grado 3 y sólo 0.5%, grado 4. Un total de 3.9% de los pacientes suspendió el tratamiento⁷.

En el estudio fase II LUX-Lung 2 del uso de afatinib en primera y segunda línea de pacientes con CPCNP y mutaciones del EGFR, la diarrea se reportó en 97% de los pacientes que recibió la dosis de 40 mg/día, y en 94% de los que tomaban 50 mg/día. No obstante, la diarrea grado 3 se presentó en 22% de estos últimos, en comparación con 7% de aquellos con la dosis de 40 mg/día, por lo que se realizó un ajuste de dosis inicial de afatinib, y quedó una dosis de inicio estándar de 40 mg/día⁸.

En el caso de nuestros pacientes, 85% de ellos presentó diarrea grado 1, tal como se había reportado en la literatura, y en ninguno de ellos diarrea grado 3 o 4. Los ajustes de dosis no fueron necesarios en nuestra población.

La diarrea secundaria a afatinib usualmente ocurre de manera temprana. Alrededor del 50%-62% de los pacientes la presenta durante los primeros 7 días de tratamiento y 71% dentro de los primeros 14 días⁷. En nuestra serie de casos, la mediana de aparición fue muy cercana a lo ya reportado en la literatura (9 días); sin embargo, un paciente la presentó en el día 44 desde el inicio del tratamiento.

En cuanto al manejo de la diarrea, los pacientes deben ser advertidos acerca de su posible presencia desde que inicia el tratamiento con afatinib, y ser aconsejados acerca del uso de agentes antidiarréicos como la loperamida, en caso de que ésta se presente. Los pacientes deben tomar una cantidad adecuada de fluidos (8-10 vasos de líquidos claros) para balancear la pérdida por diarrea y seguir recomendaciones dietéticas estrictas¹.

El manejo de la diarrea dependerá del grado de severidad (figs. 1 y 2)⁷. En caso de diarrea grado 1 o 2, la loperamida debe iniciarse de inmediato (4 mg seguido de 2 mg después

de cada evacuación diarreica, hasta 16 mg totales durante un día), hasta que los movimientos intestinales cedan por 12 horas. En el caso de diarrea grado 2, se deberá evaluar reposición de electrolitos. Cuando se presenta diarrea grado 3, la hospitalización está indicada para reposición hídrica intravenosa agresiva y para cultivos fecales. Se deben considerar los antibióticos profilácticos si el paciente se encuentra neutropénico¹.

La loperamida es el estándar de tratamiento para la diarrea y es un derivado del haloperidol. Su principal acción antidiarréica se debe a que se adhiere al receptor opiáceo de la pared intestinal, con lo cual disminuye la liberación de mediadores químicos como acetilcolina y prostaglandinas, así como la peristalsis. También actúa sobre las fibras musculares circulares y longitudinales del intestino, inhibe la calmodulina, aumenta la absorción de agua y electrolitos a nivel de la luz intestinal, mejora el tono del esfínter anal, con lo que se reduce la urgencia y la incontinencia. Asimismo, prolonga el tiempo de tránsito intestinal, incrementa la viscosidad de las heces, disminuye el volumen fecal diario, así como la pérdida de fluidos y electrolitos⁹.

La morfina es un analgésico opioide que disminuye las ondas peristálticas propulsivas, además de que el tono de la musculatura intestinal puede aumentar hasta llegar al espasmo. La demora del paso del contenido causa desecación de las heces, lo que a su vez, retarda su avance a través del colon. El tono del esfínter anal y otros esfínteres aumenta marcadamente. El reflejo de la defecación disminuye debido a las acciones centrales de la droga, lo cual resulta en estreñimiento. Además, los opioides antagonizan la adenilciclasa, las prostaglandinas E1 y E2 en yeyuno, igualmente inhiben la acción de la prostaglandina E2, a través del AMPc, la cual estimula la transferencia de agua al lumen y aumenta el peristaltismo produciendo diarrea¹⁰⁻¹².

La codeína es un analgésico opioide de tipo agonista que actúa en los receptores específicos del sistema nervioso central responsables de la modulación del dolor. Impide la liberación de acetilcolina y prostaglandinas en el plexo mientérico de Auerbach, lo que da lugar a la inhibición del tránsito intestinal. Al aumentar el tiempo de contacto con la mucosa intestinal, favorece la absorción de agua y aumenta la consistencia de las heces¹¹.

Todos los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento con loperamida y recomendaciones dietéticas; sin embargo, 2 de ellos, que recibieron opioides y codeína para el tratamiento de síntomas independientes de la diarrea, lograron un beneficio adicional de dichos medicamentos.

Tabla 3 Perfil toxicológico en estudios fase III de afatinib, erlotinib y gefitinib

LUX-Lung 1 (Afatinib 50 mg)	LUX-Lung 3 (Afatinib 40 mg)	LUX-Lung 6 (Afatinib 40 mg)	EURTAC (Erlotinib 150 mg)	IPASS (Gefitinib 250 mg)
Diarrea				
Todos Grado 3 87% 17%	Todos Grado 3 96% 15%	Todos Grado 3 90% 6%	Todos Grado 3 57% 5%	Todos Grado 3 47% 4%

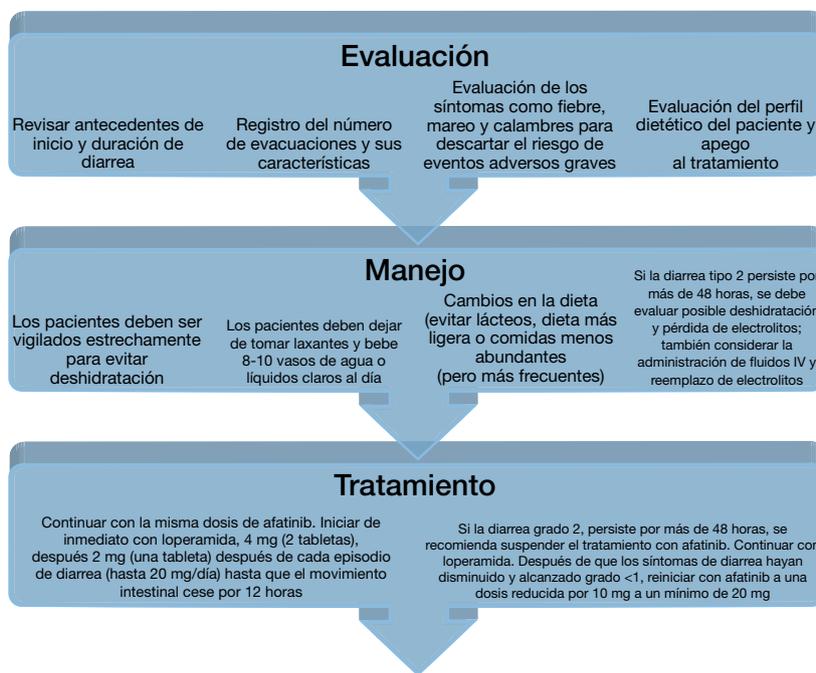


Figura 1 Algoritmo para el tratamiento de diarrea grados 1 o 2 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) asociados con la terapia de afatinib⁶.

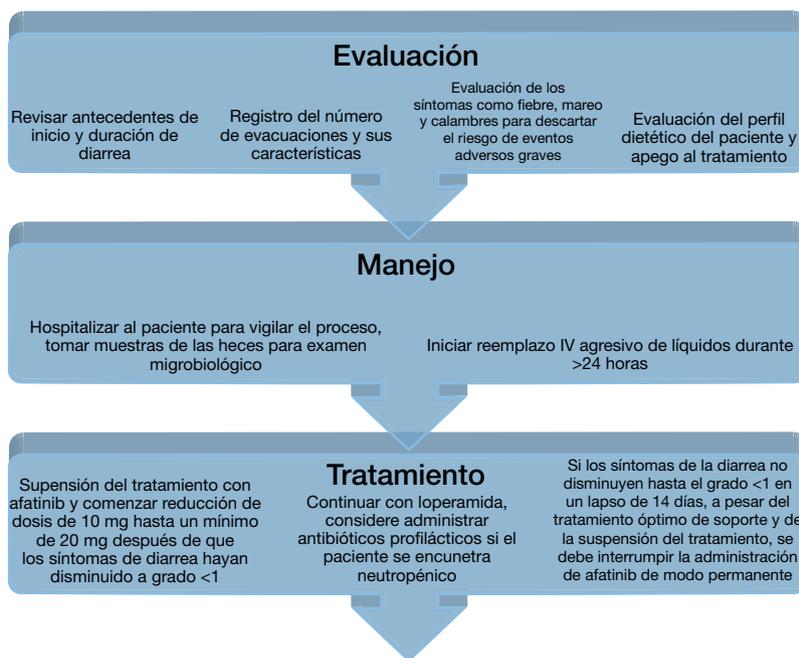


Figura 2 Algoritmo para el tratamiento de diarrea grados 3 o 4 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) asociados con la terapia de afatinib⁶.

Conclusiones

La diarrea es uno de los efectos adversos más comúnmente asociados al uso de afatinib. Su frecuencia en nuestra población es similar a la ya reportada en estudios internacionales.

Su presencia puede asociarse a disminución de las dosis del medicamento, complicaciones que terminen en hospitalizaciones, disminución de la calidad de vida e incluso suspensión del tratamiento. De modo que la educación adecuada de los pacientes y el manejo de la misma son de suma

importancia. La loperamida, una dieta adecuada y algunos otros medicamentos como la codeína y la morfina -los cuales no están aprobados para el control de este efecto adverso-, son de utilidad para optimizar el uso del afatinib en pacientes con CPCNP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. D'Arcanegelo M, Hirsch F. Clinical and comparative utility of afatinib in non-small cell lung cancer. *Biologics* 2014;8:183-192.
2. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a Phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-538.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-3334.
4. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-222.
5. Hirsh V. Managing treatment related adverse events associated with EGFR tyrosinekinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2011;18(3):126.
6. Consultado en septiembre de 2014. www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae4.pdf
7. Chih-Hsin YJ, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):729-736.
8. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a Phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:539-548.
9. College of Pharmacy, Washington State University Spokane. Loperamide: a pharmacological review. *Baker Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(Suppl. 3):S11-8.
10. Chen W, Chung HH, Cheng JT. Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid μ_2 -receptors *World J Gastroenterol* 2012;18(12):1391-1396.
11. Schiller LR, Davis GR, Santa Ana CA, et al. Studies of the Mechanism of the Antidiarrheal Effect of Codeine. *J Clin Invest* 1982;70(5):999-1008.
12. Beubler E, Lembeck F. Inhibition by morphine of prostaglandin E1-stimulated secretion and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate formation in the rat jejunum *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1980;68(3):513-518.



ARTÍCULO ORIGINAL

Expresión de EVGF, EVGR2 y eNOS en cordomas. Estudio clínico patológico y de inmunohistoquímica

Martha Lilia Tena-Suck^{a,*}, Citlaltepelt Salinas-Lara^a, Carlos Sánchez-Garibay^b y Katuska Carares^c

^a Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

^b Doctorado en Investigación en Medicina, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

^c Servicio de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Óxido nítrico; EVGF;
EVGFR; Cordomas;
Inmunohistoquímica;
México.

Resumen

Introducción: El cordoma es el más frecuente tumor en la quinta y sexta década de la vida, corresponde a remanentes de la notocorda. El óxido nítrico (NO) desempeña un papel crítico en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inducido por la angiogénesis y la hiperpermeabilidad vascular.

Materiales y métodos: En este estudio evaluamos mediante inmunohistoquímica la expresión de EVGF, su receptor (EVGFR2) y sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), así como el índice de proliferación Ki-67 y de densidad microvascular; en pacientes operados con diagnóstico de cordomas. Histológicamente se clasificaron en tipo clásico o convencional, tipo cordoide y el atípico. Se realiza correlación clínico-patológica.

Resultados: Incluimos a 70 casos de cordomas, 42 (60%) fueron mujeres y 28 (40%) hombres. La edad varió entre 17 a 77 años (con una media de edad de 41.93 ± 15.28 años). El seguimiento fue entre 42.6 ± 16.8 años. La media del tamaño tumoral fue de 37.87 ± 7.12 mm. La invasión cerebral se observó en 47 (67%) casos. La recurrencia fue en 38 (54.3%) casos (15 mujeres y 17 hombres) ($p=0.002$). La localización del tumor fue infratentorial en 15 y base del cráneo en 55 ($p=0.611$). El EVGF fue leve en los cordomas de tipo clásico e intenso en los de tipo cordoide. El EVGFR2 y el eNOS fueron intensamente positivos en el tipo cordoide y negativos en los de tipo clásico, asimismo fue positivo para células endoteliales. Los tumores que presentaban mayor necrosis e inflamación fueron intensamente positivos, que aquellos sin estas condiciones; hubo una correlación estadísticamente significativa, a mayor expresión de EVGFR2 y eNOS mayores índices de proliferación de Ki-67.

Conclusión: La expresión de EVGFR2, eNOS y alto índices de Ki-67 pueden ser de gran utilidad para predecir recurrencia y mal pronóstico en los cordomas. Por lo que estos marcadores podrían ser útiles para poder predecir un mal pronóstico.

* Autor para correspondencia: Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Av. Insurgentes Sur N° 3788, Colonia La Joya, Delegación Tlalpan, México D.F., México. Teléfono: (0155) 5606 3822, ext. 2011. Correo electrónico: mltenasuck@gmail.com (Martha Lilia Tena-Suck).

KEYWORDS

Nitric oxide; EVGF;
EVGFR;
Chordomas;
Immunohistochemis-
try; Mexico.

EVGF, EVGFR2 and eNOS expression in chordoma. Pathological and immunohistochemical trial

Abstract

Background: Chordoma is the most common tumor in the fifth and sixth decade of life, corresponds to remnants of the notochord. Nitric oxide (NO) plays a critical role in vascular endothelial growth factor (VEGF) induced angiogenesis and vascular hyper permeability.

Method and materials: This study evaluated immunoeexpression of EVGF, EVGFR2 and eNOS, Ki-67-Li and MVD-Li (CD34) in chordoma for association with patient's clinicopathological factors.

Results: Seventy cases were collected for analysis of expression using immunohistochemistry and clinic-pathological correlation. Chordomas were classified into conventional, chordoid and atypical type. Forty-two (60%) cases were females and 28 (40%) male. The aged ranged from 17 to 77 years (mean of 41.93 ± 15.28 years). The average follow-up was 42.6 ± 16.8 years. The mean of tumor sizes was 37.87 ± 7.12 mm. Brain invasion was in 47 (67%) cases. Recurrences was in 38 (54.3%) cases (15 female and 17 male) ($p=0.002$). Tumor localization was 5 infratentorial and 22 in skull base ($p=0.611$). The EVGF was weak in classic chordomas and strong in those chordoid type. The EVGFR2 and eNOS was strongly positive in the negative chordoid type and the classical and mime type was positive for endothelial cells. Tumors that showed necrosis and inflammation were more intensely positive than those who did not and had no statistically significant correlation to increased expression of eNOS and EVGFR2 greater Ki-67 proliferation indices.

Conclusion: EVGFR2 and eNOS and Ki-67-Li are helpful to predict tumor recurrence and prognosis and as potential to serve as prognostic biomarker and therapeutic target for chordoma patients.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cordoma es un tumor que se origina a partir de los restos embrionarios de la notocorda, se desarrolla y desaparece durante el desarrollo fetal temprano¹. Comúnmente, se presentan en el sacro, la base del cráneo y la columna vertebral. Los tumores sacros son más agresivos, localmente invasivos y tienen un mal pronóstico. La tasa de recurrencia entre todos los pacientes es del 68%, con un intervalo libre de enfermedad que en promedio es de 45 meses¹, y el tiempo medio de seguimiento es de 39 meses¹. Estas lesiones son a menudo muy difíciles de tratar y a pesar de las resecciones quirúrgicas extensas, tienden a recidivar e invadir^{1,2}. La clave del tratamiento es una combinación de la resección quirúrgica en bloque y terapia de radiación^{1,2}; sin embargo, la base molecular para el comportamiento clínico permanece desconocido³. Los estudios genómicos recientes han identificado la duplicación del gen de Brachyury como una mutación importante en la susceptibilidad de cordomas familiares³. Se ha demostrado que algunos marcadores celulares participan en la tumorigénesis de los cordomas tales como: CD24, ECRG4, RARRES2, IGF2BP2, RAP1, HAI2, RAB38, osteopontina, GalNAc-T3, VAMP8, entre otros³, pero poco se sabe sobre el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la sintasa del óxido nítrico (NOS) en cordomas.

El óxido nítrico (NO) es una molécula de vida media corta que se produce por la enzima conocida como la NOS, en una reacción que convierte la arginina y el oxígeno en

citruilina y NO. El NO participa en el proceso fisiológico y el patológico^{4,6}. Hay 3 isoformas de la enzima: NOS neuronal (nNOS, también llamado NOS1), NOS inducible (iNOS o NOS2) y NOS endotelial (eNOS o NOS3). Ahora se sabe que cada una de estas isoformas actúa de forma diferente y puede ser expresada en una variedad de tejidos y tipos de células⁵⁻⁷. El NO influye en una gran variedad de funciones vitales, incluyendo el tono vascular, la permeabilidad vascular y capilar, y en la neurotransmisión, entre otras. En condiciones de excesiva formación, NO surge como un importante mediador de la neurotoxicidad cerebral y en una gran variedad de trastornos del sistema nervioso central (SNC)^{4,6}. Los inhibidores de la NOS están disponibles y pueden modificar la actividad de todas las isoformas y evaluar indirectamente la actividad enzimática, esto puede ser de relevancia clínica^{4,6}.

El VEGF juega un papel tanto fisiológico como patológico en la angiogénesis^{7,8}. El VEGF promueve la producción del NO, asimismo induce la expresión del eNOS e iNOS *in vitro*⁸. Por lo tanto, la inhibición de la producción de NO *in vivo* es el resultado de la activación del EVGF⁷; éste induce la producción de NO mediante la vía del eNOS. Durante ciertas condiciones patológicas el EVGF produce aumento de los receptores flt-1 y flk-1/KDR⁷⁻¹⁰.

El presente trabajo es un estudio clínico-patológico y de inmunohistoquímica; su objetivo fue determinar la expresión de los EVGF y su receptor 2, y de la eNOS, correlacionándolo con el índice mib-1(Ki-67) y la densidad microvascular (CD34) en cordomas.

Material y métodos

En el Departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se revisaron los diagnósticos de cordomas que fueron operados durante un periodo de 10 años entre enero de 2001 a diciembre de 2011. Se revisaron los expedientes así como las laminillas, de los bloques de parafina se realizaron las tinciones de inmunohistoquímica. Las variables clínicas fueron: edad, género, localización y tamaño del tumor, recidiva, invasión al tejido cerebral, seguimiento y muerte. Las variables histológicas fueron: tipo histológico (clásico, cordoide, atípico), la invasión al tejido cerebral y/o meninges, los infiltrado inflamatorios, hemorragia, necrosis, figuras de mitosis, atipias y/o pleomorfismo celular. Por inmunohistoquímica se utilizaron los siguientes anticuerpos primarios: EVGF y su receptor (EVGFR2), así como de la eNOS. Se valoraron en leve (+), moderada (++) e intensa (+++), tanto en células endoteliales como en las células tumorales. Se realizaron el índice mib-1 (Ki-67) y el índice de densidad microvascular (CD34), contando el número de células/vasos positivos en 5 campos a 40x, refiriendo un promedio de 1,000 células.

Se realizó estadística descriptiva, se evaluó la edad, seguimiento, tamaño del tumor, índice mib-1 y densidad microvascular, se obtuvieron valores de la media y derivación estándar. Para el resto de las variables clínicas como histológicas, se valoran en número y porcentaje. Se realizó

también coeficiente de correlación de Pearson y Spearman para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se correlacionó la expresión de los marcadores celulares con las variables clínicas y patológicas. Se tomaron como estadísticamente significativos valores de $p < 0.5$.

Resultados

Se incluyeron 70 casos de cordomas en este estudio, 42 (60%) fueron mujeres y 28 (40%) hombres. La edad varió entre 17 a 77 años (con una media de 41.93 ± 15.28 años) (figs. 1A y 1B). La media del tamaño tumoral fue de 37.87 ± 7.12 mm. La invasión cerebral se observó en 47 (67%) casos. La localización del tumor fue infratentorial en 15 y base del cráneo en 55 ($p=0.611$) (fig. 1C). La recurrencia sucedió en 38 (54.3%) casos (15 mujeres y 17 hombres) ($p=0.002$) (fig. 1D). El seguimiento fue entre 42.6 ± 16.8 años. En la tabla 1 se observan los resultados clínicos epidemiológicos de los pacientes con cordomas.

En la tabla 2 se presentan los resultados de histología (fig. 2). El cordoma de tipo clásico fueron 50 (71%) (figs. 2A y 2B), y de tipo cordoide fueron 20 (29%) (figs. 2C y 2D). En la tabla 3 se evidencian los resultados de la inmunohistoquímica; el EVGF fue leve en los cordomas de tipo clásico e intenso en los de tipo cordoide (figs. 3A y 3C). El EVGFR2 (figs. 3D y 3F) y el eNOS (figs. 3G y 3H) fueron intensamente positivos

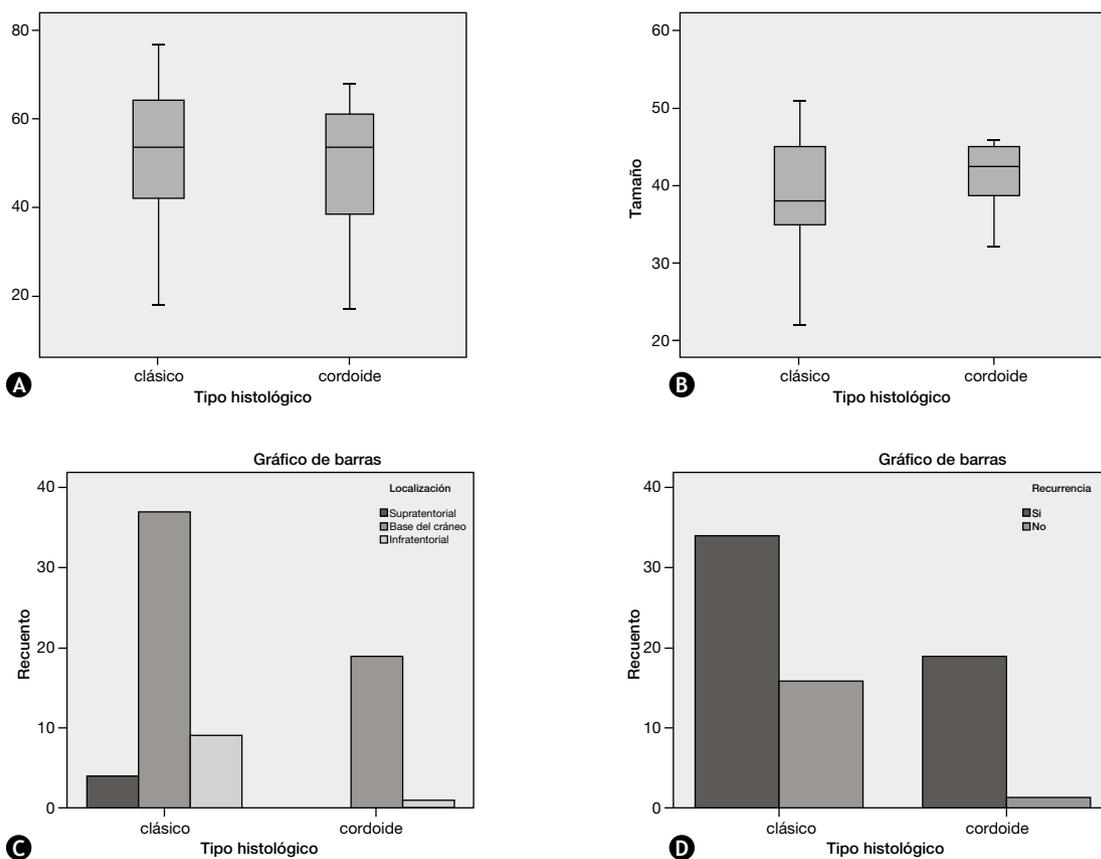


Figura 1 A) Cajas y bigotes entre la relación edad con el tipo histológico, y B) tamaño del tumor y el tipo histológico. C) Histograma que muestra la relación entre el tipo histológico y la localización del tumor. D) Histograma entre el tipo histológico y recurrencia.

Tabla 1 Hallazgos clínicos de los pacientes operados con diagnóstico de cordomas

	Tipo clásico N=50 (%)	Tipo cordoide N=20 (%)	p
Edad	53.50 años	54 años	0.527
Mujeres	37 (74)	9 (45)	0.089
Hombres	23 (46)	11 (55)	
Localización del tumor			
Supratentorial	4 (8)	0	0.051
Infratentorial	9 (18)	1 (5)	
Base del cráneo	37 (74)	19 (95)	
Tamaño del tumor	39.24 ± 5.759	41.15 ± 3.668	0.375
Recurrencia	34 (68)	19 (95)	0.014
Muerte	14 (28)	2 (10)	0.092
Seguimiento	12 meses	12 meses	0.350
Exéresis			
Parcial	38 (76)	12 (60)	0.148
Completa	12 (24)	8 (40)	
Radioterapia	35 (70)	11 (55)	0.179

La edad y el tamaño del tumor se valoraron por media y derivación estándar; en el seguimiento se valoró la mediana. El valor de *p* se obtuvo mediante la correlación de Pearson y Spearman para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

en el tipo cordoide y negativos en los de tipo clásico, asimismo fueron positivo para células endoteliales. La edad de los pacientes se correlacionó con el género ($p=0.004$), el género con la recurrencia ($p=0.023$), muerte de los pacientes ($p=0.000$), hemorragia ($p=0.007$), y pleomorfismo ($p=0.002$). El tamaño del tumor se correlacionó con la expresión de eNOS ($p=0.026$), localización del tumor ($p=0.010$), expresión de EVGFR2 ($p=0.000$), e inflamación ($p=0.002$).

Los tumores que presentaban mayor necrosis e inflamación fueron intensamente positivos para eNOS que aquellos que no lo presentaban; hubo una correlación estadísticamente significativa, a mayor expresión de EVGFR2 y eNOS mayor aumento de los índices mib-1 (Ki-67).

Discusión

Los cordomas son tumores de crecimiento lento y con frecuencia se localizan en el sacro y clivus. Estos surgen de la región sacrococcígea aproximadamente en el 50% de los casos, de la zona esfenoccipital en 35% y la columna vertebral en el 15%¹. Es más frecuente en hombres que en mujeres, quienes se ven afectadas por cordoma sacro, sin embargo, los de la base del cráneo parecen ocurrir con igual frecuencia en hombres y mujeres¹⁰; en nuestra serie fue más frecuente en mujeres que en hombres. Las recidivas múltiples son frecuentes. Los cordomas infantiles son infrecuentes y a menudo muestran un comportamiento excepcionalmente agresivo. Se ha discutido sobre el seguimiento

Tabla 2 Muestra los hallazgos histopatológicos en relación al tipo histológico

	Tipo clásico N=50	Tipo cordoide N=20	p
Inflamación			
Leve	17 (34)	0	0.000
Moderada	0	5 (25)	
Intensa	0	15 (75)	
Ausente	33 (66)	0	
Necrosis			
Leve	16 (32)	0	0.000
Moderada	1 (2)	0	
Negativa	33 (66)	20 (100)	
Hemorragia	34 (68)	19 (95)	0.008
Hialinización de vasos	24 (48)	13 (65)	0.154
Atipias celulares	20 (40)	19 (95)	0.080
Pleomorfismo	34 (68)	20 (100)	0.018
Mitosis	0.80 ± 1.13	0.45 ± 0.887	0.450
Invasión al tejido cerebral	34 (68)	19 (95)	0.008

El valor de *p* se obtuvo mediante la correlación de Pearson y Spearman para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

de los pacientes que va de 6 a 142 meses (con una media de 59.6 meses) de acuerdo a los resultados de Ouyang T et al.¹¹, y de 56.5 meses en la serie de Yasuda M et al.¹². Los estudios previos sobre cordomas se han centrado bien sea en la cirugía, la radioterapia, o particulares de localizaciones tumorales. La tasa de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) a 5 años se ha descrito del 70% y 83.4%, respectivamente. La metástasis se han observado en un 12.5%¹²; en nuestra serie el seguimiento tuvo una mediana de 12 meses para ambos tipos histológicos, con una mediana de sobrevida de 47 meses, y una recurrencia de 34 (68%) para el tipo clásico y de 19 (95) para el tipo cordoide ($p=0.014$).

El estudio inmunohistoquímico es útil en el diagnóstico diferencial, estos tumores generalmente expresan citoqueratinas, antígeno membrana epitelial (EMA), proteína S100, vimentina, gen de Brachyury y EGFR¹⁰. Los cordomas pediátricos por lo general expresan mayor p53 y altos índices mib-1, así como pérdida de la expresión de INI1 en comparación con los adultos¹³. La expresión para Brachyury, galectina-3 y Ki-67 sería de gran ayuda para el diagnóstico diferencial con la *Ecchordosis physaliphora* y meningioma cordoide¹³. El índice mib-1 en los cordomas generalmente es bajo, a pesar de ser tumores que tienden a comportarse agresivamente. Índices mib-1 mayores de 5% se han asociado a rápido crecimiento, recurrencia a corto plazo y peor pronóstico^{13,14}. Nosotros observamos que los tumores que tenían altos índices mib-1 o índices mayores a 5%, se asociaron a invasión, recurrencia y muerte; siendo de 2.16% ± 1.67% para el tipo clásico y 5.810% ± 1.861% para el tipo cordoide ($p=0.000$).

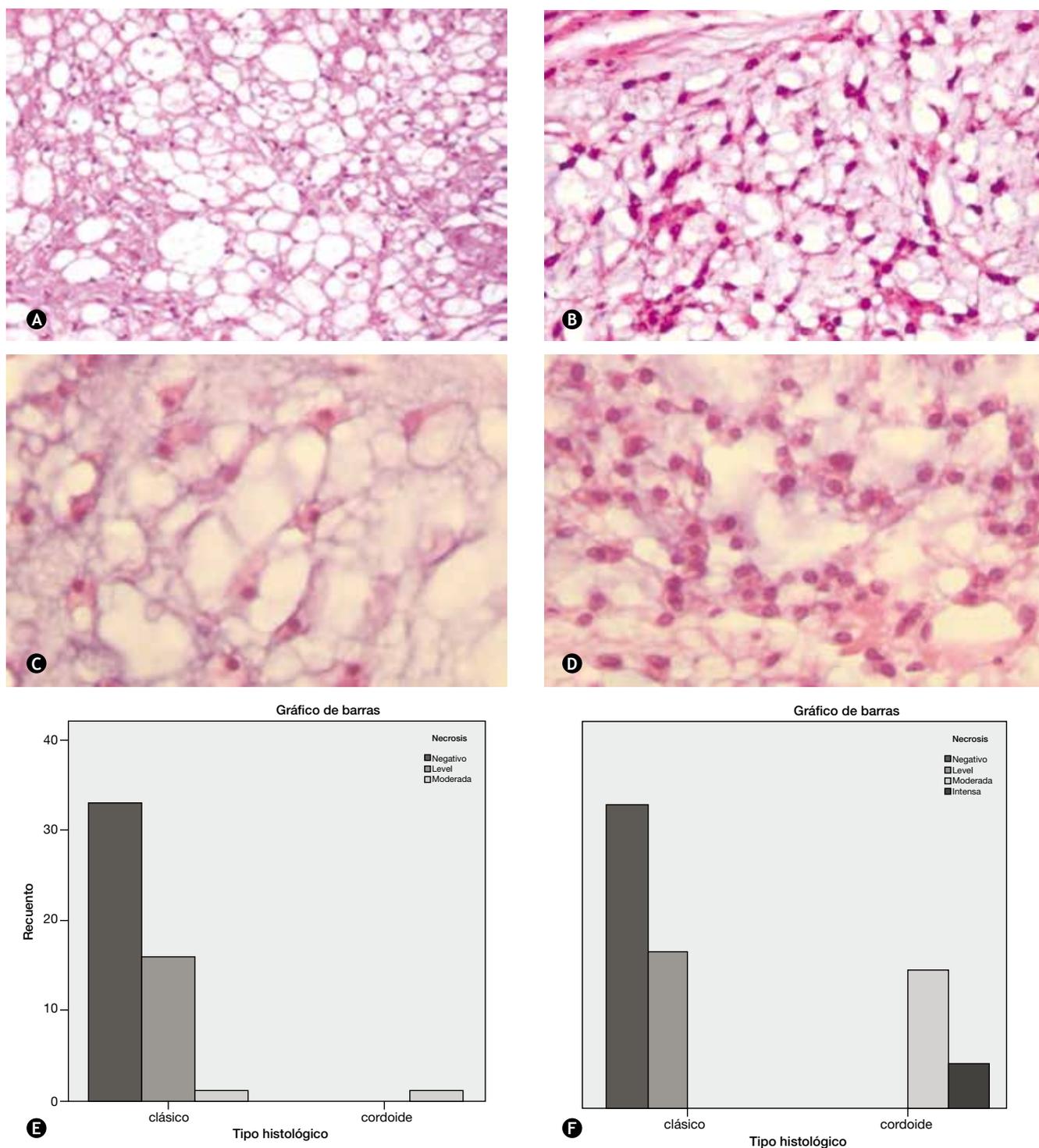


Figura 2 Hallazgos histológicos. **A)** Característica del cordoma clásico (H&E, 200x). **B)** Acercamiento de las células fisalíferas (H&E, 400x). **D)** Características del cordoma cordoide (H&E, 200x). **D)** Acercamiento de las células eosinófilas (H&E, 400x). **E)** Histograma en relación de necrosis y el tipo histológico. **F)** Histograma entre la relación infiltrado inflamatorio y el tipo histológico.

La hipoxia es una característica de todos los tumores sólidos. Bajo condiciones de hipoxia, las células tumorales son privadas de oxígeno debido a un suministro limitado de sangre resultante de la microvasculatura anormal del tumor^{15,16}. La subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1 α) es un factor de transcripción que regula las rutas implicadas en la supervivencia

celular tumoral, proliferación celular, angiogénesis, invasión y metástasis¹⁵. Además, HIF-1 α activa directamente la expresión de un número de factores proangiogénicos, incluyendo el VEGF y la metaloproteína de matriz 2 (MMP-2)¹⁷. La expresión de VEGF mediante hipoxia se considera que es un inductor principal de la angiogénesis tumoral¹⁷.

Tabla 3 Muestra los resultados de la inmunohistoquímica en relación al tipo histológico

	Tipo clásico N=50 (%)	Tipo cordoide N=20 (%)	p
Ki-67	2.16 ± 1.670	5.810 ± 1.861	0.000
Densidad microvascular	39.34 ± 5.759	41.15 ± 4.378	0.323
EVGF			
Leve	11 (22)	6 (30)	0.016
Moderado	34 (68)	10 (20)	
Intenso	5 (10)	4 (40)	
EVGFR2			
Leve	5 (10)	0	0.202
Moderado	21 (42)	4 (40)	
Intenso	24 (48)	14 (70)	
eNOS			
Leve	17 (34)	0	0.000
Moderado	0	15 (75)	
Intenso	0	5 (25)	
Negativo	33 (66)	0	

El valor de *p* se obtuvo mediante la correlación de Pearson y Spearman para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

La expresión de HIF-1 α se correlaciona con la de VEGF y densidad microvascular en varios tipos de tumor. Por tanto, existe una correlación entre la expresión de HIF-1 α , VEGF y MMP-2 en los cordomas, así como el proceso angiogénico se considera una diana terapéutica potencial para cordomas¹⁸. También se ha demostrado que HIF-1 α se expresa en los cordomas y se correlaciona con la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 1 (MRP1)¹⁹. Xi-L et al.¹⁹, observó que la expresión de VEGF se asoció significativamente con densidad microvascular, mientras que los niveles de expresión de HIF-1 α y MMP-2 no se asociaron significativamente con el índice de densidad microvascular, por lo tanto sus resultados demostraron que existe una correlación entre la expresión de HIF-1 α , VEGF y MMP-2 en los cordomas y que la angiogénesis puede ser un agente terapéutico potencial en estos. En nuestro trabajo observamos que los índices de densidad microvascular fueron mayores en los tumores que recidivaron (de tipo cordoide), y aún mayores en el tipo atípico y en aquellos que presentaban mayor necrosis e inflamación^{20,21}.

La angiogénesis es un evento temprano en la carcinogénesis y una de las características distintivas de los tumores²². La neovascularización es crítica para la progresión del tumor, el suministro de oxígeno y nutrientes se ve limitado en las células tumorales. La angiogénesis es un proceso de múltiples pasos que incluye la degradación de la membrana basal, la migración de células endoteliales, la germinación en el espacio intersticial, la proliferación de células endoteliales, la formación del lumen y nueva membrana basal y la formación de la anastomosis¹⁶. Es ampliamente aceptado que la expresión de VEGF está mediada por HIF-1 α en condiciones de hipoxia. La media y desviación estándar del índice de densidad microvascular fue 39.34 ± 5.759 para el tipo

clásico y 41.15 ± 4.378 para el tipo cordoide, aunque no fue estadísticamente significativo (*p*=0.323).

Es bien conocido que el VEGF y el NO incrementan la permeabilidad vascular, la formación de vasos y la circulación de macromoléculas que participan en la angiogénesis¹⁻³. El incremento de la permeabilidad vascular se ha observado en ciertos tumores sólidos, inflamación crónica, extravasación de proteínas, formación de fibrina, alteración de la matriz extracelular; esto puede estar mediado por cambios isquémicos, de perfusión, por lo que mantienen la integridad vascular. Por lo tanto, la actividad de EVGF es mediada por eNOS. Como resultado se observa que la sobreexpresión de eNOS, el cual es un Ca⁺² dependiente contribuye a la expresión de EVGF. La expresión de eNOS está regulada por la proteína quinasa Akt¹⁵⁻¹⁸. Las células endoteliales sobreviven por la acción del EVGF, las cuales son reguladas por sus receptores (flk-1/KDR) y fosforiladas por la vía de la transducción de fosfoinositida 3-quinasa^{18,19}. En nuestros casos, la expresión del eNOS en el tipo clásico leve fue 17 (34%) y negativa en 33 (66%), mientras que para el tipo cordoide, la reactividad fue moderada en 15 (75%) e intensa en 5 (25%), ninguno fue negativo.

La expresión de eNOS puede ser un indicador útil putativo para tumores cerebrales. La mayor expresión de eNOS se observa en células endoteliales de tumores gliales; en las metástasis se plantea la posibilidad de que la producción de NO se asocie al flujo de sangre del tumor, y posiblemente a edema cerebral²⁰. Broholm H et al.²⁰ observó que la actividad y expresión de NOS no se correlacionó con los hallazgos clínicos como el edema cerebral. En patologías de tipo inflamatorias, infecciosas, isquémicas y/o neurodegenerativas del SNC, la glía "se activa" por mediadores inflamatorios, que expresan nuevas proteínas, tales como la isoforma inducible de la iNOS²⁰. El NO de la iNOS parece ser una llave mediadora de dicha muerte neuronal inducida por la glía. La alta sensibilidad de las neuronas a NO se debe en parte a que provoca una inhibición de la respiración, la liberación de glutamato rápida de ambos astrocitos y neuronas, y la muerte excitotóxica posterior de la neuronas^{20,21}. El NO es un potente inhibidor de la respiración mitocondrial, debido a la reversible unión del NO a la citocromo oxidasa en la competencia por el oxígeno, lo que resulta en la inhibición de la producción de energía y la sensibilización a la hipoxia^{20,21}. El NO inhibiendo la citocromo oxidasa dentro de las neuronas, resulta en el agotamiento de ATP y la liberación de glutamato²⁰. En algunas condiciones, la muerte neuronal inducida por sí misma puede ser mediada por N-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor de la isoforma neuronal de la nNOS causando daño mitocondrial. Además, NO puede ser convertido a un número de reactivos derivados tales como peroxinitrito, NO₂, N₂O₃ y S-nitrosotioles que puede matar las células, en parte por la inhibición de la respiración mitocondrial o la activación de transición de la permeabilidad mitocondrial, la activación de la apoptosis neuronal o la necrosis^{20,21}.

La expresión de nNOS se ha observado en las células tumorales de la glía, siendo más intensa en los tumores de alto grado (III, IV de la Organización Mundial de la Salud [OMS]), así como en carcinomas y metástasis de melanoma. Los gliomas de bajo grado (I y II de la OMS) y meningiomas

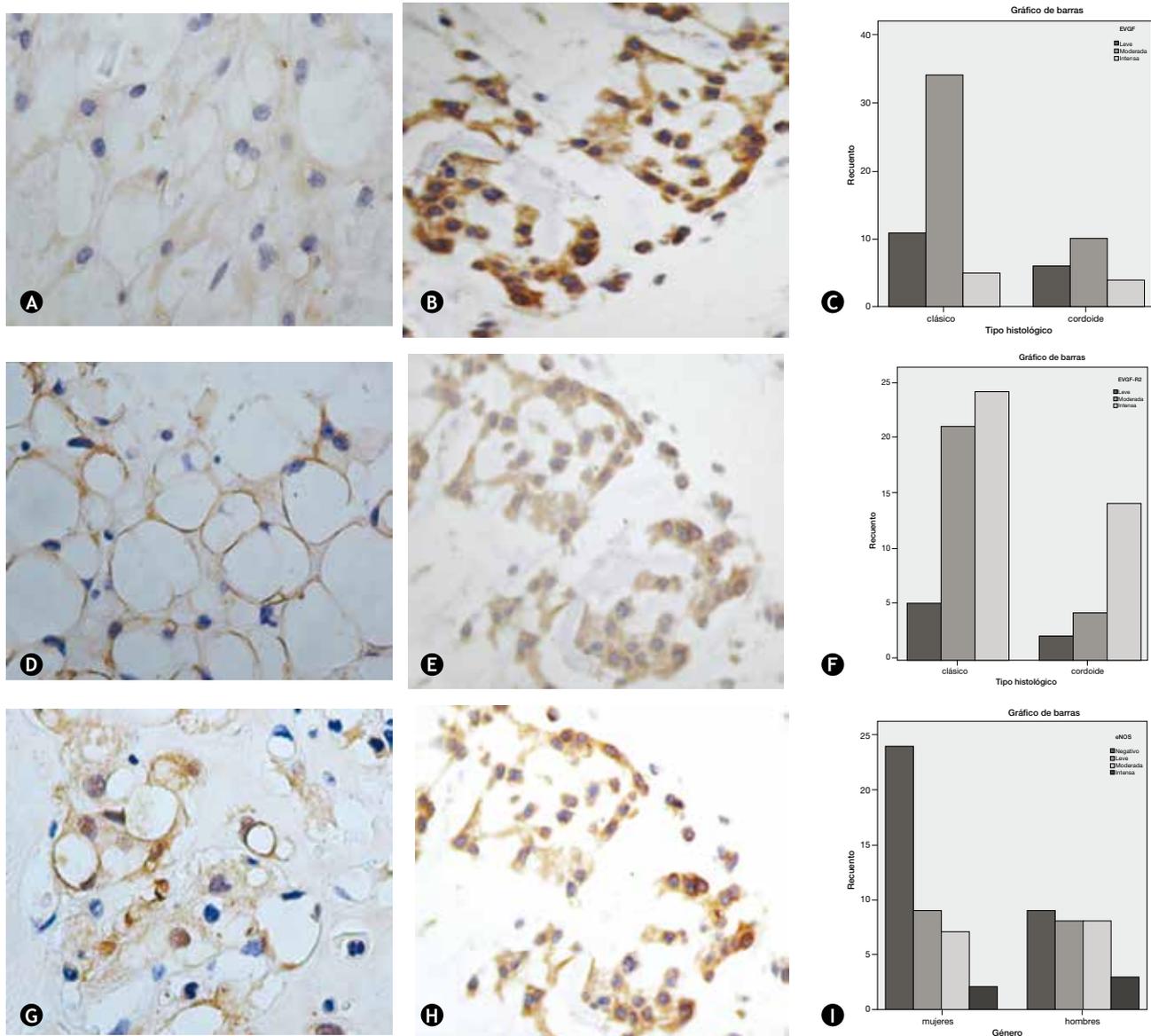


Figura 3 Hallazgos de inmunohistoquímica. A) Expresión de EVGF en cordoma clásico y B) en cordoma cordoide. C) Histograma que muestra la expresión del EVGF2 con el tipo histológico. D) Expresión de EVGF2 en cordoma clásico y E) en cordoma cordoide. F) Histograma que muestra la expresión del EVGF2 con el tipo histológico. G) Expresión de eNOS en cordoma clásico y H) en cordoma cordoide. I) Histograma que muestra la expresión del eNOS con el tipo histológico.

expresando ninguna o poca nNOS²⁰. iNOS sólo se ha observado en algunos tumores. eNOS se ha registrado de forma esporádica en las células tumorales, mientras que la expresión se aumenta en las células endoteliales vasculares tanto en el tumor como en la zona peritumoral, además en gliomas y metástasis; también en células endoteliales de meningiomas²⁰⁻²².

Akhavan-Sigari R et al.²³ demostró que la mayoría de los cordomas se correlacionan con la expresión iNOS, EVGF2 con niveles altos de índices mib-1Ki. Nosotros observamos que la expresión del EVGF fue leve en los cordomas de tipo clásico e intenso en los de tipo cordoide. El EVGF2 y el eNOS fueron intensamente positivos en el tipo cordoide y negativos en los de tipo clásico, asimismo fueron positivos para células endoteliales. Los tumores que presentaban

mayor necrosis e inflamación fueron intensamente positivos que los que no lo presentaban; hubo una correlación estadísticamente significativa, a mayor expresión de EVGF2 y eNOS mayores índices de proliferación de Ki-67.

Conclusiones

La expresión de EVGF, EVGF2 y eNOS en cordomas puede ser un marcador de mal pronóstico que está dado por factores de hipoxia, esto se correlaciona con mal pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Jian BJ, Bloch OG, Yang I, et al. Adjuvant radiation therapy and chondroid chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. *Neurooncol* 2010;98:101-108.
- Yoneoka Y, Tsumanuma I, Fukuda M, et al. Cranial base chordoma long term outcome and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:773-778;
- Kanwar JR, Kanwar RK, Burrow H, et al. Recent advances on the roles of NO in cancer and chronic inflammatory disorders. *Curr Med Chem* 2009;16:2373-2394.
- Scheil-Bertram S, Kappler R, von Baer A, et al. Molecular profiling of chordoma. *Int J Oncol* 2014;44:1041-1055.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.
- Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, et al. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:H1054-1058.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Eur J Cancer* 1996;32A:2413-2422.
- Yan X, Cheng X, Liu J, et al. Clinicopathological evaluation of immunohistochemical Ki-67 and endothelial nitric oxide synthase expression in intracranial ependymoma. *Clin Invest Med* 2008;31:E206-11.
- Broholm H, Rubin I, Kruse A, et al. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. *Clin Neuro-pathol* 2003;22:273-281.
- McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, et al. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control* 2001;12:1-11.
- Ouyang T, Zhang N, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics, Immunohistochemistry, and Outcomes of 77 Patients with Skull base chordomas. *World Neurosurg* 2013;S1878-8750(13)00017-X.
- Yasuda M, Bresson D, Chibbaro S, et al. Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients. *Neurosurg Rev* 2012;35:171-182.
- Yadav R, Sharma MC, Malgulwar PB, et al. Prognostic value of MIB-1, p53, epidermal growth factor receptor, and INI1 in childhood chordomas. *Neuro Oncol* 2014;16:372-381.
- Wang L, Wu Z, Tian K, et al. Clinical and Pathological Features of Intradural Retroclival Chordoma. *World Neurosurg* 2013;S1878-8750:00314-8.
- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604-4613.
- Bussolino F, Mantovani A, Persico G. Molecular mechanisms of blood vessel formation. *Trends Biochem Sci* 1997;22:251-256.
- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604-4613.
- Li X, Ji Z, Ma Y, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 in sacral chordomas. *Oncol Lett* 2012;31:268-1274.
- Ji Z, Long H, Hu Y, et al. Expression of MDR1, HIF-1 α and MRP1 in sacral chordoma and chordoma cell line CM-319. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:158-161.
- Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 2003;27:325-355.
- Brown GC. Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1119-1121.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
- Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), and Ki-M1P in skull base chordoma: a series of 145 tumors. *Neurosurg Rev* 2014;37:79-88.



ARTÍCULO ORIGINAL

Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica en cáncer germinal de testículo

Erik Efraín Sosa-Durán*, Ziad Aboharp-Hasan, Francisco Mario García-Rodríguez, Xicoténcatl Jiménez-Villanueva, Rebeca Gil-García y Cristina Silva-Alvarado

Unidad de Oncología, Departamento de Tumores Mixtos y Cirugía Avanzada de Mínimo Acceso Toraco-laparoscópica, Hospital Juárez de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Linfadenectomía;
Retroperitoneal;
Laparoscopia;
Testículo; Germinal;
México.

Resumen

Introducción: El cáncer germinal de testículo es frecuente de 15 a 35 años de edad. Avances en su diagnóstico y tratamiento permiten una supervivencia superior a 90%. La linfadenectomía retroperitoneal primaria y posquimioterapia tiene un rol establecido de tipo diagnóstico y terapéutico, con una morbilidad considerable. Debido al menor trauma quirúrgico y la mejor apreciación de estructuras anatómicas en el abordaje laparoscópico, se motivó su introducción, como una opción de manejo. Son pocos los estudios con un nivel de evidencia adecuado que den un soporte científico para su práctica, faltan en linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica (LRL) ensayos clínicos aleatorizados que la comparen con la cirugía abierta.

Objetivo: Presentar nuestra experiencia en LRL indicada en cáncer germinal de testículo.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de características demográficas y resultados tempranos, de la base de datos creada de forma prospectiva con pacientes operados de LRL con diagnóstico de cáncer de testículo no seminoma (CTNS).

Resultados: Del 15 de junio de 2010 a 25 de abril del 2014, se han operado 32 pacientes de LRL transperitoneal por CTNS, por 2 cirujanos. En veinte pacientes la indicación fue etapificadora, 8 pacientes residual posquimioterapia y 4 pacientes recaída retroperitoneal en seguimiento; tiempo quirúrgico, sangrado y estancia hospitalaria promedio de 183 minutos, 54.3 mL y 2.56 días, respectivamente; 25% de morbilidad del tipo Clavien I-II: 4 quilonreas, 2 eyaculación retrógrada, uno ligadura de mesentérica inferior y uno elongación del plexo braquial; promedio de cosecha ganglionar 14.12 ganglios.

Conclusión: La LRL es una cirugía compleja, que requiere una curva de aprendizaje y conocimientos en cirugía abierta y laparoscópica avanzada de retroperitoneo.

* Autor para correspondencia: Hospital Juárez de México, Unidad de Oncología. Av. Instituto Politécnico Nacional N° 5160, Colonia Magdalena de la Salinas, Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07760, México D.F., México. Teléfono: 57477560, ext. 7254. Correo electrónico: eriksoa2011@hotmail.com (Erik Efraín Sosa-Durán).

KEYWORDS

Lymphadenectomy;
Retroperitoneal;
Laparoscopy; Testis;
Germinal; Mexico.

Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in germinal testis cancer**Abstract**

Background: Germinal testicular cancer occurs most often in men 15 to 35 years old. Advances in diagnosis and treatment have led to a greater than 90% survival. Primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection has an established role in the diagnosing and treatment of this neoplasm but with considerable morbidity. Due to less surgical trauma and better appreciation of anatomical structures in the laparoscopic approach has motivated us to introduce as an option of management. There are few studies with whit sufficient evidence to support its use and there is lack randomized trials that comparing open vs. laparoscopic approaches.

Objective: Present our experience with laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy (LRL) in germinal testicular cancer

Material and methods: Retrospective analysis of demographic characteristics and early results, of the database created with patients undergoing LRL diagnosed with nonseminoma testicular cancer (NSTC).

Results: June 15th 2010 at April 25th 2014, 32 patients were operated transperitoneal LRL for NSTC by 2 surgeons. Twenty patients the indication was staging LRL, 8 patients post-chemotherapy and 4 by LRL in patients whit retroperitoneal relapse at follow-up. Surgical time, bleeding and hospital stay averaged 183 minutes, 54.3 mL and 2.56 days, respectively, 25% morbidity rate Clavien I-II (8 patients); 4 lymphatic leakage, 2 retrograde ejaculation, a ligature of inferior mesenteric artery and brachial plexus elongation, Showing a nodal count of 14.12 nodes.

Conclusion: The LRL is a complex surgery that requires a learning curve and expertise in advanced laparoscopic and open retroperitoneal surgery.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

A pesar de que el cáncer germinal de testículo representa el 2% de todos los tumores malignos, es la neoplasia sólida más frecuente en el grupo de edad de 15 a 35 años, representando un problema de Salud Pública¹. Los avances en el conocimiento de su biología tumoral, diagnóstico y tratamiento han permitido alcanzar supervivencias mayores a 90%². Se clasifica en 2 subtipos: seminoma y no seminoma, en este último se incluye el subtipo histológico seminoma con elevación de alfa-fetoproteína (AFP) y los germinales mixtos. Para el tratamiento del subtipo seminoma en etapas clínicas IA y B (séptima edición AJCC³), existen 3 modalidades de manejo⁴: observación, un ciclo de quimioterapia con carboplatino y radioterapia a retroperitoneo; su elección está dictada por el riesgo de recaída, basada en el tamaño tumoral y presencia o ausencia de infiltración a *rete testis*; en la etapa IIA⁵, el tratamiento es radioterapia retroperitoneal. En etapas avanzadas la indicación es quimioterapia; el régimen y el número de ciclos están basado en la clasificación del riesgo propuesto por *International Germ Cell Cancer Consensus Group* (IGCCCG)^{6,7}; riesgo bajo: 4 ciclos de EP (etopósido y platino) o 3 ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y platino) y riesgo intermedio: 4 ciclos de BEP, no hay alto riesgo en seminoma. En residual posquimioterapia mayor de 3 cm, por el alto índice de enfermedad viable, deberá someterse a una tomografía por emisión de positrones⁸, biopsia guiada por tomografía o si es factible linfadenectomía retroperitoneal, con el objetivo de documentar

actividad y deberá elegirse segunda línea de quimioterapia si es positivo. En el subtipo no seminoma ya sea con componente histológico puro (coriocarcinoma, senos endodérmicos, carcinoma embrionario o teratoma maduro e inmaduro) o mixto, posterior a la orquiectomía, en el manejo de las etapas clínicas I también hay 3 modalidades de manejo⁹: observación estrecha, quimioterapia con uno o 2 ciclos de BEP, o linfadenectomía retroperitoneal etapificadora, su elección es controversial¹⁰ y deberá elegirse basado en múltiples factores como morbilidad de cada una de las terapias, costo, preferencia informada del paciente y principalmente del conocimiento del riesgo de recaída de cada una de las terapias, que está dictado por la presencia o ausencia de invasión linfovascular en la pieza de la orquiectomía y porcentaje de componente carcinoma embrionario, ya que la presencia de ambos eleva el riesgo de recaída retroperitoneal hasta 50%. En el resto de las etapas clínicas el tratamiento está basado en quimioterapia, el número de ciclos y el régimen también está basado en la clasificación del riesgo de IGCCCG^{6,7}; riesgo bajo (etapas IS, IIA S1, IIB S1, IIC y IIIA) 4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP, y riesgo intermedio (IIIB) o alto (IIIC) 4 ciclos de BEP, casos selectos de etapas clínicas II donde los marcadores son negativos, se debe considerar la linfadenectomía retroperitoneal primaria por el riesgo de teratoma maduro⁷. En el manejo de residual posquimioterapia mayor de 1 cm con marcadores tumorales negativos está indicada la linfadenectomía retroperitoneal^{11,12}, ya que en 20% hay tumor viable susceptible de segunda línea de quimioterapia, 30% teratoma maduro no sensible a quimioterapia.

El abordaje abierto para reseca los ganglios retroperitoneales conlleva una morbilidad de 25% a 50%¹³⁻¹⁶, 12% intraoperatorias, 32% postoperatorias, 7% tardías y 8% del tipo de la clasificación Clavien III-IV cuando se realiza en pacientes posquimioterapia^{17,18}. El abordaje laparoscópico está descrito desde 1992 por el Dr. Rukstalis DB et al.¹⁹ en etapa clínica I. Los beneficios debidos al menor trauma quirúrgico, la mejor visualización de estructuras anatómicas han permitido su expansión en diferentes centros hospitalarios de excelencia con el objetivo de disminuir la morbilidad del procedimiento abierto, sin embargo son pocos los estudios que dan un sustento científico²⁰.

Material y métodos

La capacitación y adiestramiento en cirugía de mínimo acceso laparoscópico permitió obtener el Consentimiento Institucional y del Comité de Ética del Hospital Juárez de México (N° Registro HJM 233/14-A), para que bajo consentimiento informado del paciente con diagnóstico de cáncer germinal de testículo no seminoma, se someta a linfadenectomía retroperitoneal por vía laparoscópica (LRL) transperitoneal en los siguientes escenarios:

1. LRL primaria o etapificadora, como una modalidad de manejo en etapa clínica I no seminoma (tumor confinado al testículo sin evidencia de enfermedad por estudios de imagen y marcadores tumorales negativos o que se negativizan a las 4 semanas postorquiectomía; AFP, fracción B de la gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica).
2. En actividad retroperitoneal menor a 2 cm con marcadores tumorales negativos.
3. En residual posquimioterapia mayor de 1 cm y menor de 3 cm.
4. Como recaída retroperitoneal aislada con marcadores tumorales negativos durante el seguimiento.

Realizamos un análisis descriptivo de características demográficas y resultados tempranos que fueron captados de forma prospectiva en cada visita del paciente, se registraron diferentes variables en el programa Microsoft Excel®: edad, lado de testículo afectado, marcadores tumorales preoperatorios, etapa clínica, componentes del tipo histológico, fecha de la cirugía, cirujano efector, posición, tiempo quirúrgico, sangrado operatorio, estancia hospitalaria, cohesa ganglionar y resultado histopatológico

Técnica

La técnica y preparación preoperatoria para la LRL que usamos en etapa clínica I no seminoma (marcador negativo o normalizado a las 4 semanas postorquiectomía) ya está previamente publicada²¹, en pacientes con CTNS posquimioterapia la técnica es la siguiente: con el paciente en posición decúbito y fijado a la mesa quirúrgica que permita movilizarlo sin riesgo de caída y lesiones nerviosas (fig. 1), se crea neumoperitoneo con técnica cerrada (Veres) en abdomen virgen; el primer puerto se ubica de 10 mm umbilical por donde se realiza la laparoscopia, se coloca el resto de los puertos de trabajo, para la cámara un puerto de 10 mm



Figura 1 Muestra en el posquirúrgico de la ubicación de los puertos de trabajo en linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica con el paciente en posición decúbito.

en la línea media en el punto medio entre la cicatriz umbilical y el pubis, la mano derecha en el puerto inicial donde se creó el neumoperitoneo y la mano izquierda con uno de 10 mm en la unión del tercio interno con los 2 tercios externos de la línea que une la cresta ilíaca antero-superior izquierda con la cicatriz umbilical y la mano del ayudante en el punto que une el tercio interno con los 2 tercios externos de la línea que va del cresta ilíaca antero-superior derecha a la cicatriz umbilical de 5 mm (fig. 1). Se posiciona al paciente 30 grados lateral derecho y Trendelenburg para poder medializar a la derecha las asas intestinales y exponer la raíz del mesenterio, para realizar su apertura y acceder al retroperitoneo (fig. 2). El cirujano entre las piernas y la pantalla frente a él. El ayudante que llevará la cámara se posiciona en el lado derecho del paciente, se procede a iniciar la disección con equipo de energía ultrasónica, se expone el campo quirúrgico de disección bilateral: lateral ambos ureteres, límite superior son ambas venas renales y límite inferior entre el cruzamiento de los ureteres con los vasos ilíacos. En pacientes posquimioterapia se realiza exéresis de linfáticos bilaterales con preservación nerviosa simpática, incluyendo los ganglios paracavos, precavos, intercavo-aórticos, preaórticos y paraaórticos. Para exponer el retroperitoneo se colocan 4 riendas con Prolene® 2.0, agujas rectas en la raíz del mesenterio anudadas y exteriorizadas en la pared abdominal. Se termina procedimiento con un drenaje Penrose dirigido a lecho de disección y cierre de los puertos de trabajo.



Figura 2 Paciente en posición quirúrgica, 30 grados lateral izquierdo y Trendelenburg.

Resultados

Del 15 de junio de 2010 al 25 de marzo de 2014, se han operado 32 pacientes de LRL por vía transperitoneal (12 pacientes en decúbito supino y 20 en decúbito lateral según el lado afectado), con diagnóstico de CTNS, por 2 cirujanos expertos en Cirugía Laparoscópica Avanzada y abierta de retroperitoneo: 23 ZA y 9 ES, la edad promedio 25.78 años (rango 18 a 52 años), en el 62.5% (20 pacientes) el testículo afectado fue el derecho, el resto de las características demográficas se muestran en la tabla 1. La indicación (tabla 2) de la LRL fue en 20 pacientes (62.5%) de tipo primaria o etapificada; 19 pacientes etapa clínica I (16 IA, 3 IB y uno IIA), marcadores tumorales negativos; 4 pacientes con progresión retroperitoneal durante la quimioterapia y marcadores tumorales negativos; 4 pacientes residual posquimioterapia y;

4 pacientes con recaída retroperitoneal durante el seguimiento y marcadores tumorales negativos, de estos últimos su tratamiento primario fue: 2 en seguimiento en IA y IB, y 2 posquimioterapia (uno IIIB y otro IS) promedio 5.75 meses. El tiempo quirúrgico, sangrado y estancia hospitalaria promedio fue de 183 minutos, 54.3 mL y 2.56 días, respectivamente (tabla 3); el 25% de morbilidad del tipo Clavien I-II: 4 quilonreas, 2 eyaculación retrógrada, uno ligadura de mesentérica inferior y uno elongación del plexo axilar (tabla 2); promedio de cosecha ganglionar 14.5 ganglios (rango 6-35) (tabla 3). En el 18.75% (6 pacientes), la linfadenectomía fue terapéutica debido a que el resultado de patología evidenció teratoma maduro en un paciente (N° 29) (tabla 3) en etapa clínica IB, que se dejó en seguimiento sin tratamiento adyuvante, este presentó recaída retroperitoneal con marcadores tumorales negativos, la pieza de

Tabla 1 Características demográficas de pacientes operados de linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica

Paciente	Edad	Testículo afectado	Componente histopatológico	EC AJCC 7 edición
1	25	Derecho	SE 65%, TM 35%	IA; T1N0M0S0
2	37	Derecho	CE 10%, SE 10%, TM 80%	IA; T1N0M0S0
3	27	Derecho	CE 15%, SE 70%, TI 15%	IA; T1N0M0S0
4	28	Izquierdo	CE 30%, SE 10%, TM 60%	IA; T1N0M0S0
5	24	Derecho	SE 60%, TM 30%, TI 10%	IIB; T1N2(3cm)M0S1
6	22	Izquierdo	CE 60%, SE 5%, TM 15%	IB; T2N0M0S0
7	24	Izquierdo	SE 100%	IA; T1N0M0S0
8	20	Derecho	CE 10%, SE 50%, TM 40%	IA; T1N0M0S0
9	26	Derecho	SE 30%, TI 70%	IS; T2N0M0S1 (AFP 526)
10	30	Derecho	TM 40%, TI 60%	IA; T1N0M0S0
11	27	Derecho	TM 100%	IIB; T2N2(3cm)M0S0

Continuación tabla 1

12	24	Derecho	TM 15%, TI 80%, CC 2%	IB; T2N0M0S0
13	23	Derecho	SE 15%, S 50%, R 30%	IA; T1N0M0S0
14	28	Derecho	TM 99%, 1% TI	IA; T1N0M0S0
15	25	Derecho	CE 50%, SE 35%, TI 5%, TM 10%	IIIB; T2N2(3cm)M1(pulmón)S1
16	19	Izquierdo	SE 30%, TM 40%, TI 30%	IS; T2N0M0S1 (AFP 75)
17	34	Derecho	SE 85%, TI 15%	IIB; T2N2M0S1
18	25	Izquierdo	SE 85%, S 15%	IB; T2N0M0S0
19	23	Derecho	CE 20%, TI 80%,	IA; T1N0M0S0
20	27	Izquierdo	TI 100%	IA; T1N0M0S0
21	22	Izquierdo	CE 70%, TM 30%	IIIA; T2N2(3cm)M1(pulmón)S1
22	21	Izquierdo	SE 10%, S 90%	IA; T1N0M0S0
23	20	Derecho	SE 40%, TI 60%	IA; T1N0M0S0
23	26	Derecho	TM 100%	IA; T1N0M0S0
25	18	Izquierdo	SE 10%, TI 90%	IA; T1N0M0S0
26	21	Derecho	CE 60%, SE 40%	IIA; T1N1(2cm)M0S1
27	20	Derecho	CE 10%, SE 90%	IIIB; T3N3M1(pulmón) S2
28	20	Derecho	TM 100%	IA; T1N0M0S0
29	20	Izquierdo	SE 80%, TI 20%	IB; T2N0M0S0
30	52	Izquierdo	SE 60%, TI 40%	IA; T1N0M0S0
31	38	Derecho	SE 20%, TM 80%	IA; T1N0M0S0
32	29	Izquierdo	SE 30%, TM 10%, TI 50%	IS; T2N0M0S1

EC: etapa clínica; CE: carcinoma embrionario; SE: senos endodérmicos; TM: teratoma maduro; TI: teratoma inmaduro; S: seminoma; R: rhabdomyosarcoma; CC: coriocarcinoma.

linfadenectomía documentó enfermedad viable a carcinoma embrionario, que motivó tratamiento quimioterapéutico de segunda línea.

Discusión

El tratamiento actual del cáncer germinal de testículo es multidisciplinario, este ha permitido supervivencias

mayores a 90%²². Después de la orquiectomía, la elección del tratamiento es basada en el tipo histológico y la etapa clínica⁷. En el subtipo no seminoma etapa I, la diseminación es altamente predecible a retroperitoneo (10% fuera o sistémica), por lo que se ha propuesto la linfadenectomía abierta, como parte de su tratamiento²³, sin embargo conlleva una morbilidad considerable, que ha motivado el uso de otras opciones como regímenes de quimioterapia basado en

Tabla 2 Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica

Paciente	Indicación LRL	Fecha de cirugía	Cirujano	Posición	Morbilidad	EC AJCC 7 edición
1	Primaria	15/06/2010	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
2	Primaria	30/07/2010	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
3	Primaria	19/10/2010	ZA	Dorsal	No	IA; T1N0M0S0
4	Primaria	14/01/2011	ZA	Dorsal	No	IA; T1N0M0S0
5	Post-QT residual 3 cm MT (-)	18/01/2011	ZA	Dorsal	No	IIB; T1N2(3cm)M0S1
6	Primaria	05/04/2011	ZA	Dorsal	Linforrea y ER	IB; T2N0M0S0
7	Primaria	31/05/2011	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0

Continuación tabla 2

8	Primaria	05/07/2011	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
9	Progresión retroperitoneal post-QT de 3 cm	23/08/2011	ZA	Lateral	No	IS; T2N0M0S1 (AFP 526)
10	Recaída retroperitoneal 3 cm durante seguimiento	26/08/2011	ZA	Dorsal	No	IA; T1N0M0S0
11	Primaria	13/09/2011	ZA	Dorsal	Elongación del plexo axilar	IIB; T2N2(3cm)M0S0
12	Primaria	09/11/2011	ZA	Lateral	No	IB; T2N0M0S0
13	Primaria	16/11/2011	ZA	Lateral	Ligadura mesentérica inferior	IA; T1N0M0S0
14	Primaria	02/12/2011	ES	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
15	Residual retroperitoneal post-QT 3 cm	13/01/2012	ZA	Dorsal	Linforrea y ER	IIIB; T2N2(3cm)M1(pulmón)S1
16	Recaída retroperitoneal 3 cm durante seguimiento	21/02/2012	ZA	Dorsal	No	IS; T2N0M0S1 (AFP 75)
17	Recaída retroperitoneal durante seguimiento	11/05/2012	ZA	Dorsal	No	IIB; T2N2M0S1
18	Primaria	05/06/2012	ES	Lateral	No	IB; T2N0M0S0
19	Primaria	03/07/2012	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
20	Primaria	13/07/2012	ES	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
21	Residual retroperitoneal post-QT 2 cm	17/08/2012	ES	Dorsal	Linforrea	IIIA; T2N2(3cm)M1(pulmón)S1
22	Post-QT de rescate finalizó residual retroperitoneal 3 cm	07/09/2012	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
23	Primaria	31/01/2013	ES	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
24	Primaria	01/03/2013	ZA	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
25	Primaria	11/03/2013	ES	Lateral	No	IA; T1N0M0S0
26	Progresión retroperitoneal 2 cm post-QT	22/03/2013	ZA	Dorsal	ER	IIA; T1N1(2cm)M0S1
27	Residual retroperitoneal 3 cm post-QT	03/05/2013	ZA	Lateral	No	IIIB; T3N3M1(pulmón)S2
28	Primaria	10/01/2014	ES	Lateral	No	IA; T1N0M0S0

Continuación tabla 2

29	Recaída retroperitoneal en seguimiento 2 cm	14/01/2014	ES	Dorsal	No	IB; T2N0M0S0
30	Primaria	24/01/2014	ZA	Lateral	Linforrea	IA; T1N0M0S0
31	Primaria	07/02/2014	ZA	Lateral	Linforrea	IA; T1N0M0S0
32	Progresión retroperitoneal post-QT 3 cm	25/03/2014	ES	Dorsal	No	IS; T2N0M0S1

LRL: linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica; ER: eyaculación retrógrada; Post-QT: residual posquimioterapia; MT: marcadores tumorales.

BEP²⁴, uno o 2 ciclos, o protocolos de seguimiento²⁵ estrecho por el riesgo de recaída hasta 50% dictado por la presencia de invasión linfovascular y el porcentaje de componente carcinoma embrionario, su elección depende de múltiples factores como el consentimiento informado del paciente y la morbilidad de cada una de ellas. La vigilancia requiere apego, costo y en baja frecuencia segundas neoplasias por la exposición a la radiación y la quimioterapia BEP, ya sea uno o 2 ciclos confiere riesgo en desarrollar fibrosis pulmonar, segundas neoplasias, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. La morbilidad principal de la linfadenectomía retroperitoneal^{13,14} es debida al trauma quirúrgico de incisiones xifo-púbicas y a la exposición del retroperitoneo, durante la disección existe el riesgo de lesión vascular, intestinal y nerviosa, la lesión del simpático lumbar trae como consecuencia la eyaculación retrógrada e infertilidad, sin embargo la selección de pacientes, la modificación en los límites de disección, el conocimiento anatómico y el volumen del cirujano y hospitalario, han permitido hasta en 90% conservar la eyaculación anterógrada y resultados oncológicos comparables a la quimioterapia²⁶. La razón de esta opción de manejo es que es terapéutica en teratoma y pT1, y diagnóstica en tumor viable que requiera quimioterapia²⁷.

Los pacientes con diagnóstico de no seminoma¹¹, que finalizan con respuesta radiológica y sérica completa en la primera línea de quimioterapia, se decide observación a pesar de que en 30% se ha reportado tumor viable y teratoma retroperitoneal; los que finalizan con marcadores tumorales positivos se envían a segunda línea de quimioterapia y aquellos con marcadores tumorales negativos y residuales mayor de 1 cm retroperitoneal, se llevan a resección del residual; con resultados de 50% fibrosis o necrosis, 40% teratoma y 10% carcinoma viable, estos resultados son dependientes de múltiples variables, como tamaño del residual, marcadores tumorales pretratamiento y su comportamiento durante los ciclos de quimioterapia. La tomografía por emisión de positrones para evaluar el residual posquimioterapia en no seminoma, no tiene ningún papel por la alta tasa de falsos

negativos (40%). La resección del residual consiste en una linfadenectomía retroperitoneal abierta, sin embargo conlleva una morbilidad^{12,16,18} considerable que ha motivado modificar los límites de disección, con el riesgo latente hasta 30% de recaída fuera del campos de disección y comprometer la sobrevida global, actualmente los límites recomendados son bilaterales con preservación de las estructuras nerviosas simpáticas, esta discusión es controversial y sólo casos selectos pueden llevarse a disección modificada^{11,28,29}, tumor retroperitoneal inicial menor a 5 cm, lado izquierdo, cáncer de testículo derecho con ausencia de teratoma maduro y ausencia de cáncer viable en la masa residual. La disección retroperitoneal abierta requiere incisiones en línea media xifo-púbicas (fig. 3) con movilización intestinal para exponer los límites de disección y a veces extenderse hasta la región suprahiliar renal y ambas cruras diafragmáticas, en ocasiones para combinarse con disección mediastinal y cervical cuando se documente actividad por clínica e imagen y magnificar la morbilidad posquirúrgica¹⁹⁻²¹, esto ha motivado la introducción de resecciones por vía laparoscópica y toracoscopía, con el objetivo de minimizar esta morbilidad por el trauma quirúrgico de las incisiones, de la manipulación y tracción del tejido³⁰⁻³³, sin embargo falta evidencia nivel 1, que apoye el uso cotidiano de esta técnica.

Conclusión

La LRL en CTNS es un abordaje en expansión, en diferentes centros quirúrgicos de excelencia, debido a que es una cirugía compleja y depurada, requiere una curva de aprendizaje por lo que es necesario que se realice con un equipo experto en cirugía abierta y de mínima invasión retroperitoneal, para obtener resultados óptimos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 3 Resultados tempranos de linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica

Paciente	Tiempo qx	Sangrado	EIH	CG	Resultado
1	135	20	2	16	Negativos
2	170	20	2	7	Negativos
3	255	50	5	17	Negativos
4	220	100	2	18	Negativos
5	255	20	3	20	15 Positivos TM y CE
6	200	50	4	24	Negativos
7	165	200	2	27	Negativos
8	120	50	2	13	Negativos
9	350	100	3	15	1 Positivo TM
10	130	30	3	8	Negativos
11	165	50	2	20	15 Positivos TM
12	170	20	3	7	Negativos
13	180	100	3	19	Negativos
14	120	50	2	9	Negativos
15	240	20	2	8	Negativos
16	240	50	3	20	Negativos
17	150	100	2	22	2 Positivos TM
18	90	10	3	7	1 Positivo TM
19	160	50	2	6	Negativos
20	185	30	2	7	Negativos
21	170	20	2	14	Negativos
22	155	100	3	35	Negativos
23	160	30	2	10	Negativos
24	183	50	2	18	Negativos
25	130	20	2	6	Negativos
26	210	30	3	21	8 Positivos TM
27	200	50	3	10	Negativos
28	180	50	2	6	Negativos
29	195	50	2	14	9 Positivos CE
30	185	20	2	10	Negativos
31	190	100	3	10	Negativos
32	200	100	4	20	Negativos

Tiempo qx: tiempo quirúrgico en minutos; EIH: días de estancia intrahospitalaria; CG: número de ganglios cosechados; TM: teratoma maduro; CE: carcinoma embrionario.

Financiamiento

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



Figura 3 Incisión abdominal en linfadenectomía retroperitoneal abierta.

Referencias

- Herrera Torres A, García Rodríguez MF, Gil García R, et al. Frecuencia de cáncer en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. Implicaciones para el desarrollo de métodos de detección oportuna. *Cir Cir* 2014;82:28-37.
- Mannuel HD, Mitikiri N, Khan M, et al. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update. *Curr Opin Oncol* 2012;24(3):266-271.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. The American Joint Committee on cancer: The 7th ed. Of the AJCC cancer Staging Manual and Future of TNM. New York, NY: Springer; 2010. p. 457-468.
- Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Risk-adapted management for patient's whit clinical stage Iseminoma: the Second Spanish Germ Cell Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8717-8723.
- Boujelbene N, Cosinschi A, Boujelbene, et al. pure seminoma: a review and update. *Radiat Oncol* 2011;6:90.
- International Germ Cell Consensus Classification; a prognostic Factor- Based staging System for Metastatic Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Testicular Cancer; 2014.
- Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. 2-1. fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2012;23(1):59-64.
- Nguyen CT, Fu AZ, Gilligan TD, et al. Defining the optimal treatment for clinical stage 1 nonseminomatous germ cell testicular cancer using decision analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(1):119-125.

10. Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5482-5492.
11. Daneshmandi S, Albers P, Fossa SD, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *European Urology* 2012;62:867-876.
12. Nguyen CT, Stephenson AJ. Role of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25(3):593-604.
13. Williams SB, McDermott DW, Winston D, et al. Morbidity retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer, contemporary perioperative data. *BJU Int.* 2010;105(7):918-921.
14. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, et al. Population based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for non seminomatous testicular germ cell tumors. *Urology* 2009;74(2):373-377.
15. Kenney PA, Tuerk IA. Complications of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer. *World J Urol* 2008;26(6):561-569.
16. Sabramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, et al. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol* 2008;28(5):504-509.
17. Permpongkosol S, Lima GC, Warlick CA, et al. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: evaluation of complications. *Urology* 2007;69(2):361-365.
18. Mosharafa AA, Foster RS, Koch MO, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 2004;171(5):1839-1841.
19. Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage 1 testicular carcinoma. *J Urol* 1992;148(6):1907-1909.
20. Roy OP, Duty BD, Kavoussi LR. Minimally invasive retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2011;38(4):451-458.
21. Sosa-Durán EE, AboHarp-Hasan Z, García-Rodríguez FM, et al. experiencia inicial en linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica para el manejo de cáncer de testículo no seminoma. *Cir Cir* 2012;80(5):442-447.
22. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JB. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: an update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42(7):820-826.
23. Morasch C, Cagiannos I. High-risk clinical stage I NSGCT: the case for RPLND. *World J Urol* 2009;27(4):449-453.
24. Westermann DH, Studer EU. High-risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the case for chemotherapy. *World J Urol* 2009;27(4):455-461.
25. Kakiaschvili DM, Zuñiga A, Jewett MAS. High risk NSGCT: case for surveillance. *World J Urol* 2009;27(4):441-447.
26. Ball MW, Gorin MA, Allaf ME. Reducing morbidity of pelvic and retroperitoneal lymphadenectomy. *Curr Urol Rep* 2013;14(5):488-495.
27. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA y IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5597-5602.
28. Heidenreich A, Pfister D, Whitthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55(1):217-224.
29. Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumors? *Cancer* 2007;110(6):1235-1240.
30. Castillo AO, Lander E, Vidal-Mora I. Linfadenectomía lumboaórtica laparoscópica en tumor residual posquimioterapia en el cáncer de testículo. *Actas Urol Esp* 2013;37:560-564.
31. Busch J, Magheli A, Erber B, et al. Laparoscopic and open post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patient's with advanced testicular cancer - a single center analysis. *BMU Urology* 2012;12:15.
32. Hillelsohn JH, Duty BD, Okhunov Z, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Arab Journal of urology* 2012;10:66-77.
33. Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I non seminomatous testis cancer a European perspective. *Eur Urol* 2008;54(5):1004-1005.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III

Francisco Javier Ochoa-Carrillo*

Especialidad en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano; Vacuna; Cáncer; México.

Resumen Como uno de los más grandes logros de la medicina se encuentra la comprensión de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y su relación causal con algunos tipos de cáncer. La mayoría de las personas con infecciones por este virus no presenta síntomas, por lo que puede pasar inadvertida y haber sido limitada por el hospedero. Es importante tomar en cuenta que en menos de 10% de los pacientes se presenta una infección persistente, la cual puede derivar en el desarrollo de malignidad. El VPH requiere de una lesión o bien, situarse en un área de transición de epitelios, como la que existe en el cuello uterino, ano o amígdalas, para poder infectar las células. Los genotipos del VPH que afectan las mucosas, se transmiten por vía sexual y se clasifican como de bajo y alto riesgo. Los genotipos de alto riesgo se asocian con cáncer cervicouterino (CaCu), vulvar, vaginal, pene, ano y con tumores orofaríngeos. Se considera y es aceptado que hasta 25% de las personas sexualmente activas se infectan por VPH genital y que más de 50% se infectará por lo menos una vez a lo largo de su vida. Una parte esencial del manejo de las infecciones por VPH es la prevención por lo que las vacunas representan una herramienta valiosa. La vacuna tetravalente contra el VPH está disponible desde el 2006 y la literatura considera muy importante el grado de protección que ofrece contra verrugas genitales y CaCu.

KEYWORDS

Human papilloma virus; Vaccine; Cancer; Mexico.

Human papilloma virus. From its discovery to the development of a vaccine. Part I/III

Abstract One of the greatest achievements of medicine is the understanding of the infection from human papillomavirus (HPV) and its causal relation to some types of cancer. Most people with HIV infections have no symptoms, so it may go unnoticed and the infection is limited by the host. It is important to note that less than 10% of patients have a persistent infection, which can lead to the development of malignancy. HPV requires a small tissue damage placed in a transitional area of epithelia, such as the existent in the cervix, anus or tonsils, to infect cells. The

* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

genotypes of HPV that affect the mucous membranes are sexually transmitted and are classified as low and high risk. The high-risk genotypes are associated with cervical cancer, vulvar, vaginal, penile, anal and oropharyngeal tumors. It is accepted that up to 25% of sexually active people are infected with genital HPV and more than 50% will be infected at least once during their lifetime.

An essential part of managing HPV infections is prevention so that vaccines represent a valuable tool. The quadrivalent vaccine against human papillomavirus is available since 2006 and the literature considers it as a very important implement, due to the degree of protection provided against genital warts and cervical cancer.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Generalidades

Los virus del papiloma humano (VPH) son miembros de la familia *Papillomaviridae*. Las partículas virales son pequeñas y contienen una cadena de ADN de doble hebra. Existen más de 200 genotipos descritos, de los que cerca de una tercera parte tienen como objetivo infectar las mucosas del hospedero^{1,2}. Pudo observarse por primera vez en 1950, en imágenes obtenidas con microscopio electrónico en muestras de papilomas de piel².

Los virus de la familia *Papillomaviridae* fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los *Papovaviridae* en 1962, pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente. Esta familia contiene 29 géneros, de los cuales 5 pertenecen al papiloma humano². Se identificaron las clases de los 2 primeros serotipos, VPH1 y VPH2 en 1977 y se completó la secuencia genómica del VPH1 en 1982².

Uno de los más grandes avances de la ciencia médica ha sido el mayor entendimiento y comprensión de la historia natural de la infección por VPH³. La mayor parte de las infecciones causadas por el VPH no causan síntomas en la mayoría de las personas, por lo que pueden pasar incluso inadvertidas y combatidas por el hospedero. No obstante, algunos genotipos virales pueden causar cáncer cervicouterino (CaCu), vulvar, vaginal, peneano, anal y orofaríngeo³. Sin embargo, en una gran proporción de casos, la infección por VPH se autolimita y en menos de 10% de los pacientes se presenta una infección persistente¹.

El VPH tiene la particularidad de requerir una microabrazón o un área de transición de epitelios, como la que existe en el cuello uterino, ano o amígdalas, para poder infectar las células³. La infección se presenta en los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado y el virus se replica en el núcleo de las células infectadas, además de interferir en la diferenciación de estas mismas células².

Los genotipos del VPH que afectan las mucosas, por lo regular se transmiten por vía sexual y se pueden subdividir entre bajo y alto riesgo. Los de alto riesgo se asocian con CaCu, vulvar, vaginal, pene, ano y con otros tumores orofaríngeos¹. Más de 40 genotipos pueden propagarse por contacto directo durante el sexo vaginal, anal y oral⁴. Se considera y es aceptado que hasta 25% de las personas sexualmente activas se infectan por VPH genital hacia los 21 años de edad¹. También se estima que más de 50% se infectará al menos una vez a lo largo de su vida¹, y que alrededor de 7% de los adultos tienen infecciones orales por VPH^{5,6}.

Al realizar un análisis por género se puede observar una cifra global que señala que en cualquier momento de su vida, 42.5% de las mujeres tienen infección genital por VPH⁵.

Cuando se utilizan estudios de diagnóstico molecular se ha demostrado la presencia de VPH hasta en 80% de las mujeres sexualmente activas, las cuales cursan completamente asintomáticas. En mujeres, el pico de incidencia de infección es en pacientes menores de 24 años. También se ha observado otro pico de incidencia en algunos países, después de los 45 años de edad¹.

El descubrimiento del virus

La transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu, fue descrita desde 1842 por Domenico Rigoni-Stern, mientras que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo; no fue sino hasta 1983 que se relacionó la infección por VPH como una causa de CaCu, momento en el cual el ADN del VPH16 fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido que Herald zur Hausen y su equipo de investigadores habían examinado².

Harold zur Hausen es el investigador merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer. Antes de que zur Hausen y colaboradores en su laboratorio de Alemania, descubrieran y aislaran los virus oncógenos se sospechaba más del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) y pocos científicos apoyaban la teoría de zur Hausen. Pocos años después, la hipótesis del virus herpes simple 2 se descartó, pues no logró identificarse su genoma en la mayoría de los tumores cervicouterinos⁷.

Para analizar su hipótesis, zur Hausen inició una gran búsqueda de VPH en cualquier tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología de ADN, que se utilizó para aislar el genoma de los VPH identificados en las verrugas. Mediante ensayos de hibridación y restricción demostraron que los virus que aislaron de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos en 1, 2, 3, 4 y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus⁷.

En 1980, con el ADN del VPH1 como sonda, Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen), identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado

y con la sonda del mismo virus descubrió el VPH11 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH16 y un año después el VPH18, a partir de muestras de CaCu. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con CaCu presentaban estos 2 tipos virales⁷.

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del VPH con el CaCu. De esta forma, se fortaleció la hipótesis del VPH como agente causal del CaCu y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los VPH participan en la carcinogénesis⁷.

Gissman, como investigador del grupo de zur Hausen, participó en la búsqueda de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped contra el VPH y las células tumorales. Aunque en ese momento no se trabajó directamente en el desarrollo de una vacuna, sus observaciones han sido de gran utilidad puesto que sentaron las bases para el uso eficaz de los *virus like particles* (VLP), que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio⁷.

Mecanismos genéticos virales de la infección

Como ejemplo de los descubrimientos mencionados anteriormente, en 1985 se observó que en la mayoría de las mujeres con CaCu, el virus había integrado su genoma al del hospedero, preservando siempre los oncogenes *E6* y *E7*, con pérdida o interrupción del gen *E2*. Esto es importante debido a que en las lesiones preinvasoras del cuello uterino, el genoma viral se encuentra en forma episomal (circular), esto es, fuera del genoma celular y con el gen *E2* completo. Este último inhibe la actividad de los oncogenes virales, por lo que el rompimiento del gen *E2* durante la integración se considera un fenómeno indispensable para la activación de los oncogenes virales y con ello, la evolución tumoral de las lesiones preinvasoras a cáncer invasor⁷.

El VPH tiene la capacidad de estimular de forma continua el crecimiento tumoral, lo que favorece que en un periodo habitualmente largo se generen mutaciones al azar en el genoma celular, con la esperable consecuencia de que algunas de ellas le confieran mayor capacidad oncogénica a la célula neoplásica. Con base en datos experimentales generados desde los trabajos de zur Hausen, se ha postulado que para que se evolucione a un fenotipo invasor, se requiere una pérdida sucesiva de distintos genes supresores tumorales⁷.

El profesor zur Hausen, Gissman y su grupo cedieron las sondas de los VPH6, 11, 16 y 18, y diversos grupos de investigación en todo el mundo descubrieron otros subtipos, lo cual permitió un rápido avance para entender cómo los virus causan el cáncer; con estos datos se inició el desarrollo de vacunas. Hoy día, se considera que 5% de los tumores en humanos se relacionan con el VPH⁷.

Variedades de VPH

Los VPH son un grupo heterogéneo de agentes infecciosos que colonizan tejidos epiteliales y que se han relacionado

con diversas enfermedades neoplásicas^{7,8}. Todos los VPH tienen estructura y organización genética similar; están compuestos por una molécula de ADN circular de doble hebra, de 8,000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros formados por 2 proteínas estructurales, sin envoltura nuclear. El ADN viral tiene 8 genes, de los cuales 6 codifican para proteínas tempranas (E) y 2 para proteínas tardías (L). Las proteínas E5, E6 y E7 participan en la transformación neoplásica, mientras que la E1 y E2 en la replicación del genoma viral; E2 también regula la expresión de los genes tempranos y reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7^{7,9}. Los genes L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside. Además de estos genes, el genoma viral tiene una región de 800 pares de bases conocida como región reguladora, que contiene diversos elementos de regulación de la transcripción y de la replicación del virus^{7,9}.

Esta familia tiene alrededor de 200 genotipos, muchos de los cuales producen verrugas benignas o papilomas, mientras que una pequeña parte de ellos son oncógenos o clasificados como de *alto riesgo* puesto que producen tumores invasivos del cuello uterino, entre otros tipos de cáncer^{2,8,10,11}. Los tipos 16 y 18 se asocian con el CaCu^{7,11,12} y, los 6 y 11 con lesiones benignas, como el condiloma acuminado¹.

Los virus de bajo riesgo, como los VPH6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81, se asocian con el condiloma acuminado, la neoplasia intraepitelial de bajo grado y las infecciones asintomáticas^{1,2}. Se han identificado 15 tipos virales de alto riesgo (oncógenos) asociados con el CaCu y con la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, los más comunes son los VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59^{1,2,12,13}.

Se considera que el VPH afecta hasta 20% de la población; la incidencia de la infección varía dependiendo del tipo de VPH y del grupo de edad de la población que se observe. En términos generales se puede clasificar en 2 grandes grupos que son infección cutánea o de mucosa, dependiendo del sitio anatómico en que se encuentre la lesión¹.

Respecto a la infección de mucosas, existen patrones que se han observado claramente relacionados con el género, edad y genotipo del VPH. Este tipo de infección afecta a 10.4% de la población femenina, alrededor del mundo. Debe aclararse que esta prevalencia varía entre y dentro de las distintas poblaciones¹. Casi la mitad de los virus infecta los conductos genitales y el resto produce verrugas no malignas, entre otras lesiones en la piel y las mucosas no genitales^{1,7}.

Tipos virales con mayor potencial oncogénico

Cuando se ajusta por edad, el CaCu, en mujeres de todo el mundo, es el segundo tipo de cáncer más frecuente. La incidencia ajustada por edad es de 8.1 por cada 100,000¹.

Después del CaCu, el cáncer anal es el siguiente tipo de cáncer más frecuente, asociado con el VPH. Se estima que 90% de los casos están asociados con el virus, en particular los tipos 16 y 18 son los genotipos predominantes en el cáncer anal¹.

Como se mencionó anteriormente, hasta 70% de los casos de infección se autolimitan después de un año y 90% al cabo de 2 años, pero cuando la infección es causada por uno de los genotipos de alto riesgo, hay una alta probabilidad de

que se desarrollen lesiones premalignas, que posteriormente progresarán a carcinoma invasor³.

La infección por tipos oncógenos del VPH es la causa principal de la neoplasia intraepitelial cervical. El riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado parece ser mayor en pacientes con infección persistente por tipos oncógenos de VPH y valores altos de carga viral^{13,15}.

Las variantes genéticas del VPH difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, y algunos de estos se han relacionado con lesiones más avanzadas o tipos histológicos de comportamiento más agresivos^{13,14}. La incidencia de CaCu tiene una variación endémica importante como lo demuestra el hecho de que en diferentes regiones y países puede relacionarse con una distribución específica de variantes virales (tabla 1). Por ejemplo, las variantes del VPH16 tienen distribución distinta entre los 5 continentes. Las variantes asiático-americanas se encuentran principalmente en México, Centro, Sudamérica y España; las variantes africanas en África; las asiáticas en el sudeste de Asia y las variantes europeas en todas las regiones, excepto en África^{7,16}.

Se conocen variantes virales para los VPH18, 33, 45, 52, 53, 58 y 66, entre otros^{7,16} y en México se han detectado variantes del VPH18, 31, 35 y 45, algunas de ellas asociadas con tipos histológicos de CaCu, cuyo comportamiento es más agresivo^{14,17}. De forma reciente se descubrió en México la variedad asiático-americana (compuesta por subclases asiático-americanas en América del norte y asiático-americanas de Centroamérica) 17 del VPH16, detectada en cerca de 25% de las mujeres mexicanas con CaCu; su prevalencia es nula o muy baja en el resto del mundo. Las variantes de otros tipos del virus se han estudiado poco o aún no se investiga la mayor parte de ellas^{7,16}.

Pocos estudios se han ocupado de la relación de las infecciones cervicales con tipos específicos del VPH y el grado de anormalidades citológicas¹⁴. Los resultados de un estudio indicaron que los valores de carga viral varían entre los diferentes tipos de VPH. Esto se basa en los valores de carga viral por equivalente de células observadas por infecciones únicas por VPH (VPH16, 31, 52 y 58). Para infecciones múltiples por VPH, los valores de carga viral parecieron ser menores que en las infecciones de tipo simple. El tamaño de la

muestra de este estudio no permitió evaluar la asociación de tipos de VPH en forma individual, aunque cuando se analizaron los tipos agrupados de VPH oncógenos, se observó una asociación significativa con el aumento de la gravedad de las lesiones. En otro estudio se encontró un mayor riesgo de desarrollar CaCu invasor conforme aumentaban los valores de carga viral¹⁹. En este estudio prospectivo, los autores descubrieron cocientes de posibilidades muy similares para VPH16 a los valores que registró el estudio anteriormente citado y que también demostró que la carga viral elevada (cuantificada por la captura de híbridos) fue un factor asociado de forma independiente con los resultados histológicos. La captura de híbridos es principalmente informativa puesto que es semicuantitativa y no puede discriminar entre diferentes tipos de VPH oncógenos que influyen en la carga viral. Para estudiar más a fondo la asociación de VPH carga viral y el grado de las lesiones cervicales, se evaluó el número de copias de VPH absoluta de tipo específico mediante RT-PCR en las mujeres participantes en el estudio frontera Estados Unidos-México²⁰.

Aunque parece haber una asociación entre la carga viral de VPH16 y el resultado citológico, estudios recientes sugieren que la carga viral puede no ser un predictor adecuado de carcinoma cervical^{21,22}. Sherman et al. estudió el efecto de las lesiones de bajo grado en la mucosa que rodean una lesión de alto grado y concluyó que la carga viral del tejido circundante limita la interpretación clínica de la carga viral, lo que funciona como un determinante del riesgo de desarrollar malignidad cervical²¹. Por lo tanto, lograr definir la importancia de la carga viral como una herramienta de pronóstico para determinar la regresión, progresión o perfil de recurrencia de la infección por VPH está limitada por diversos factores. La falta de homogeneidad en las mediciones de carga viral y la subjetividad del diagnóstico citológico dificulta la comparación entre los diferentes estudios y no permite lograr un consenso respecto a la utilidad de la carga viral²¹. El mecanismo subyacente de la carga viral y las lesiones cervicales es incierto. Se desconoce si al aumentar el número de copias, se produce en forma simultánea un aumento en la expresión de la proteína viral²³. Hoy día, no se conoce la alteración específica de las funciones celulares

Tabla 1 Cáncer atribuible a infección por virus de papiloma humano en el año 2002: en países desarrollados y en desarrollo

Sitio	Atribuible a VPH (%)	Países desarrollados Cáncer total	Atribuible a VPH	Países en desarrollo Cáncer total	Atribuible a VPH
Cuello uterino	100	83,400	83,400	409,400	409,400
Pene	40	5,200	2,100	21,100	8,400
Vulva, vagina	40	18,300	7,300	21,700	8,700
Ano	90	14,500	13,100	15,900	14,300
Boca	3	91,200	2,700	183,100	5,500
Orofaringe	12	24,400	2,900	27,700	3,300
Todo tipo de cáncer		5,016,100	111,500	5,827,500	449,600

VPH: virus del papiloma humano.
Adaptado de Parkin et al.¹⁸.

Tabla 2 Eficacia de la vacuna tetravalente contra criterio de valoración clínico entre mujeres en edades de 16 a 26 años (promedio 20), en el protocolo de eficacia en población (pacientes que recibieron las 3 vacunas dentro del año de inclusión al estudio, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo del estudio y recibían por vez primera la vacuna al tipo VPH relevante [6, 11, 16 y 18] antes de la primera dosis)²⁹.

Criterio de valoración clínica	Vacuna		Placebo		% de eficacia de la vacuna (IC 95%)
	N° mujeres	N° casos	N° mujeres	N° casos	
NIC relacionada con VPH 16/18 2/3 o AIS	8,487	0	8,460	53	100% (92.9, 100)
NIV relacionada con VPH 6/11/16/18 2/3	7,897	0	7,899	8	100% (41.4, 100)
Verrugas genitales relacionadas con VPH 6/11/16/18	7,897	1	7,899	91	98.9% (93.7, 100)

IC: intervalo de confianza; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; NIV: neoplasia intraepitelial vulvar; AIS: adenocarcinoma *in situ*.

entre diferentes tipos de VPH oncogénicos que pueden inducir lesiones cervicales. Dadas las diferencias filogenéticas y polimorfismos dentro del genoma del VPH, es plausible que las oncoproteínas del VPH específicas de cada tipo difieran en su afinidad por sus respectivas proteínas celulares específicas. Por ejemplo, *in vitro*, la oncoproteína E6 de alto riesgo se une más fuertemente a p53 en comparación con la oncoproteína E6 de bajo riesgo²⁴. También se ha sugerido que las características específicas del ciclo productivo para VPH16 se correlacionan con la gravedad de la progresión de las lesiones cervicales²⁵.

Vacunas contra el VPH

Las vacunas son actualmente consideradas uno de los milagros de la medicina moderna²⁶; dado que el CaCu en la mujer y las verrugas genitales en ambos géneros, guardan estrecha relación con infecciones por el VPH¹, se han desarrollado 2 vacunas altamente inmunogénicas. Una es cuadrivalente contra el VPH6, 12, 16 y 18, y otra es contra los tipos 16 y 18²⁶.

En vista de que una parte fundamental en el manejo de las infecciones por VPH es el aspecto preventivo, las vacunas representan una opción extraordinaria. La vacuna tetravalente contra el VPH está presente desde el 2006 y la literatura considera como excelente el grado de protección que ofrece, además de que protege contra verrugas genitales y CaCu²⁶.

Las características particulares de las vacunas contra el VPH son:

- Vacuna tetravalente VPH6, 11, 16 y 18.** Se prepara mediante una proteína recombinante sintetizada en levaduras y se administra también con un compuesto aluminico convencional. El esquema de vacunación es con fecha 0, 2 y 6 meses después de la dosis inicial²⁷.
- Vacuna bivalente VPH16 y 18.** Sintetizada mediante un sistema de expresión celular de un baculovirus, combinado con un compuesto de aluminio más lípido A monofosforilado (AS04), que permite la protección e inducción de altos y prolongados títulos de anticuerpos, además de un aumento de la inmunidad mediada por células. Su protocolo de administración es la aplicación

de una dosis con fecha 0, 1 y 6 meses, después de la dosis inicial²⁷.

En las mujeres sin infección previa ni actual por los genotipos de VPH presentes en esas vacunas, ambas proporcionan una protección > 90% frente a la infección persistente por VPH durante periodos de hasta 5 años tras la vacunación (el máximo tiempo de seguimiento en los estudios realizados). El mayor impacto debería obtenerse con la vacunación de las mujeres antes de la edad de exposición a los VPH. Como las vacunas anti-VPH no eliminan el riesgo de CaCu, siguen siendo necesarias pruebas de detección de esta neoplasia para reducir al mínimo su incidencia²⁷.

Un mes después de la tercera dosis de la vacuna contra VPH, cerca de 100% de las mujeres con edades entre 15 a 26 años, presentan anticuerpos detectables para cada genotipo del VPH, en concentraciones de 12 a 26 veces más altas que aquellas que se registran en pacientes sin infección previa²⁸. Se ha encontrado que las respuestas de anticuerpos tanto de la vacuna para la hepatitis B (recombinante) y la vacuna cuadrivalente para VPH son similares, ya sea que se administren en la misma visita o en distintas visitas²⁹.

Las vacunas actualmente disponibles han demostrado una eficacia > 90% en contra de la infección persistente debida a genotipos 16 o 18, en mujeres que recibieron 3 dosis²⁹⁻³¹. Para la vacuna bivalente, ensayos en fase II han mostrado 0 casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) relacionada con tipos 16 y 18 entre 481 mujeres vacunadas y 5 casos entre 470 mujeres del grupo placebo, para una eficacia de 100% (IC 95%=-7.7,100)³¹. Para la vacuna tetravalente, la tabla 2 muestra los resultados con una media de 1.5 años posteriores a la vacunación.

Debido al largo periodo necesario para la formación de cáncer cervical invasor, el mejor marcador de la eficacia de las vacunas destinadas a la prevención de esta patología es el desarrollo de alteraciones citológicas. La neoplasia intraepitelial cervical fue designada por la FDA como un marcador sustituto eficaz para estudios clínicos y es el desenlace clínico primario en todos los estudios de eficacia que analizan las vacunas destinadas al cáncer cervical. Sin embargo, la evaluación de NIC 1 no es un marcador de la prevención de cáncer, ya que inequívocamente se resuelve con el tiempo. Las lesiones NIC 2 y especialmente las NIC 3 sirven como marcadores más factibles para la prevención de cáncer, ya que su progresión a cáncer es más probable²⁹.

Factores determinantes y cofactores del CaCu

Estudios realizados con técnicas de biología molecular de alta sensibilidad y con muestras biológicas adecuadas detectan al VPH de alto riesgo en prácticamente todos los casos de carcinoma escamoso de cuello uterino. Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) se detectan en 70%-90% de los casos y las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en un 50%-70%. La detección de células epiteliales escamosas de significado incierto (ASCUS) es cercana a 50%¹⁷.

La asociación observada entre VPH y CaCu se considera entre las más consistentes de las identificadas en cancerología humana y hay un consenso creciente en calificarla como causa necesaria, aunque insuficiente, ya que no todas las infecciones por VPH persisten o progresan a carcinoma del cuello uterino^{4,32,33}. Los factores determinantes que se conocen para que esta progresión ocurra, son:

1. Dependientes del virus:
 - Tipo viral (genotipo)³⁴.
 - Persistencia de la infección en exámenes repetidos.
 - Carga viral por unidad celular (factor probable).
2. Ambientales:
 - Anticoncepción hormonal oral. El uso de hormonas durante 5 años o más se asocia de forma significativa con la neoplasia cervical³⁴.
 - Paridad. Se ha observado una asociación positiva que se comporta de forma lineal, a mayor número de embarazos a término, mayor es el riesgo. Este factor junto con el anterior, sugieren una asociación positiva entre VPH y hormonas esteroideas³⁴.
 - Tabaquismo. Se ha encontrado mayor riesgo de carcinoma en pacientes fumadoras, aunque no se conoce bien la dinámica de esta interacción³⁴.
 - Edad de inicio de la vida sexual activa. Es un factor de riesgo conocido. La prevalencia de VPH más alta comprende las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad³⁵. El grupo de edad en el que ocurre el pico de contagio es el que incluye a pacientes de hasta 24 años. El riesgo acumulado a 3-5 años es mayor a 40%. Después de este pico, sigue una disminución marcada, que se comporta de forma lineal con la edad¹.
En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres posmenopáusicas, postulándose que quizá representa la reactivación de una infección latente que se asocia a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad¹.
 - Coinfecciones. *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutágenos^{36,37}. El herpes simple tipo 2 también parece actuar como cofactor, con una evidencia algo más dudosa³⁵.

- Deficiencias nutricionales³⁴.
- Conducta sexual de la población. El contagio por el virus se produce por contacto directo. Los lugares más susceptibles de invasión viral son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transformación escamo-columnar del cuello uterino (más activa aún en mujeres jóvenes) y la línea pectínea anal, por lo que son sitios de mayor frecuencia para el desarrollo de displasias y neoplasias. Se ha considerado que el uso de condón es un factor protector, aunque no de forma total, ante el contagio y adquisición de lesiones precursoras³⁸. Al parecer la circuncisión masculina también puede ser un factor protector³⁹.
- El VPH además se relaciona con el cáncer de vulva. Este tipo de cáncer responde a 2 modelos etiológicos. El primero ocurre en mujeres menores de 50 años, está ligado a infección por VPH y cursa con lesiones precursoras como neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (NIV II-III). El segundo tipo se produce en mujeres mayores de 50 años, es independiente de la infección viral y no cursa con lesiones precursoras. La fracción de casos atribuible al VPH es de aproximadamente un 50%⁴⁰.
- Es importante remarcar el papel del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como muestran los estudios en los que se detectó que en mujeres VIH positivas el riesgo de infección por VPH de alto y bajo riesgo sería de entre 1.8 y 2.7 veces superior, con una persistencia 1.9 veces mayor⁴¹.
- Finalmente, se ha calculado que la prevalencia de VPH en mujeres dedicadas a la prostitución es de 48% en Japón, de 50% en México y de 61.6% en España^{42,43}.

Conclusiones

El VPH constituye hoy una seria amenaza para la salud en todo el mundo, ya que se le relaciona directamente con el desarrollo del CaCu. Esta infección, transmitida principalmente por contacto sexual, afecta a ambos géneros y representan una de las alteraciones más frecuentes de este tipo.

La interrelación que guardan con el desarrollo de cáncer ha sido investigada por diversos autores, quienes han concluido que los tipos 16 y 18, son aquellos que se asocian indudablemente con el CaCu. Las variantes genéticas del VPH difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, pero se ha determinado que algunos tipos se relacionan con lesiones más avanzadas o tipos histológicos más agresivos, aunque se desconoce la alteración específica de las funciones celulares entre los diferentes tipos de VPH oncógenos.

El desarrollo de las vacunas específicas en contra del VPH vino a dar una luz de esperanza para la prevención (por desarrollo consecutivo) del CaCu, que hoy día ocupa uno de los primeros lugares como causa de mortalidad en todo el mundo. Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente, han

demostrado una elevada eficacia como herramientas preventivas en contra de este tipo de cáncer. En ensayos clínicos diversos se ha comprobado, por ejemplo, que la vacuna tetravalente evita hasta 100% de las lesiones cervicales precancerosas moderadas y graves asociadas a los tipos 16 y 18, en pacientes no infectadas previamente por estos tipos de VPH.

Analizando los factores y cofactores del CaCu, la aplicación sistemática de la vacuna contra VPH representa, fehacientemente, la mejor opción preventiva contra este agresivo padecimiento. En números subsiguientes seguiremos comentando otros aspectos del VPH.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

- Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, et al. Human Papillomavirus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. En: Hudnall SD (ed.). *Viruses and Human Cancer*. New York: Springer Science + Business Media; 2014. p. 199-228.
- Zheng ZM. Human Papillomaviruses. En: Yarchoan R (ed.). *Cancers in People with HIV and AIDS*. New York: Springer Science + Business Media; 2014. p. 87-112.
- Crosignani P, De Stefani A, Fara G, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. Springer Science + Business Media 2013;13(1):642.
- Kim KS, Park SA, Ko KN, et al. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3(2):168-175.
- Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Infectious Diseases* 2011;194(4):566-573.
- Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
- Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):234-242.
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
- Xue Q, Wang H, Wang J. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1051-1054.
- Zehbe I, Voglino G, Delius H, et al. Risk of cervical cancer and geographical variations of human papillomavirus 16 E6 polymorphisms. *Lancet* 1998;352:1441-1442.
- Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984;3:1151-1157.
- Yamada T, Manos M, Peto J, et al. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J Virol* 1997;71:2463-2472.
- Berumen J, Ordoñez RM, Salmeron J, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1325-1330.
- Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999;37:1030-1034.
- Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;103:519-524.
- Calleja-Macias IE, Kalantari M, Huh J, et al. Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants. *Virology* 2004;319:315-323.
- Clifford GM, Rana R, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-1164.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
- Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, et al. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer* 2005;92: 891-894.
- Flores R, Papenfuss M, Klimecki W, et al. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118(5):1187-1193.
- Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1038-1044.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM. Hybrid capture 2 viral load and the 2-year cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or cancer. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1590-1597.
- Castle PE, Schiffman M, Scott DR, et al. Semiquantitative human papillomavirus type 16 viral load and the prospective risk of cervical precancer and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1311-1314.
- Crook T, Fisher C, Masterson PJ, et al. Modulation of transcriptional regulatory properties of p53 by HPV E6. *Oncogene* 1994;9:1225-1230.
- Middleton K, Peh W, Southern S, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003;77:10186-10201.
- Taylor MW. *Vaccines Against Viral Infections. Viruses and Man: A History of Interactions*. USA: Springer International Publishing; 2014. p. 355-377.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:719-772.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
- Consultado en septiembre 2014. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
- Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:506-511.

34. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-28.
35. Castellsague X, Díaz M, De San José S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):303-315.
36. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk of development of cervical squamous cell carcinoma. *J Am Med Assoc* 2001;285:47-51.
37. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, et al. Evidence for *Chlamydia Trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002;185:324-331.
38. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent HPV infection, external genital warts or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725.
39. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346(15):1105-1112.
40. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, et al. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
41. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence and type-specific persistence of HPV in HIV-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-690.
42. Juarez LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, et al. HPV: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis* 2001;28(3):125-130.
43. Diestro T, Serrano VM, Gómez Pastrana F. Cáncer del cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología* 2007;30(2):42-59.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a cáncer de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Víctor Cruz-Hernández^{a,*}, Soyla Socorro-López^b, Yazmín Santos-Blas^c, Eduardo Pérez-Campos^d y Diego A. Cruz-Acevedo^e

^a Especialidad en Hematología, Hospital General de Oaxaca "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca de Juárez, Oax., México

^b Jefatura del Departamento de Patología, Hospital General de Oaxaca "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca de Juárez, Oax., México

^c Residencia de Tercer Año de la Especialidad de Medicina Interna, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México

^d Coordinación del Centro de Investigación Medicina, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca/Universidad Nacional Autónoma de México, Oaxaca, Oax., México

^e Pregrado de la Carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México

PALABRAS CLAVE

Púrpura
trombocitopénica
trombótica; Cáncer;
Plasmaféresis;
México.

Resumen La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un grupo de las anemias microangiopáticas, que se caracteriza por anemia hemolítica mecánica, trombocitopenia, fiebre, alteración neurológica y daño renal. La PTT es poco frecuente, más aún cuando se asocia a cáncer, de ahí que se considera un síndrome paraneoplásico. Cuando se presenta, la médula ósea se encuentra infiltrada por células neoplásicas. Esta asociación es sumamente agresiva y no hay respuesta al tratamiento empleando recambios plasmáticos (RP). El objetivo del presente artículo es comunicar el caso de una PTT asociada a cáncer de mama, debido a su rareza y por la nula respuesta en el tratamiento.

Se presenta paciente femenina de 40 años de edad, con manifestaciones clínicas predominantes de palidez, ictericia conjuntival, cefalea, estado confusional, disnea, fiebre, petequias y equimosis; en la exploración de la mama derecha se evidencia nodulación única de 3 cm, que resultó ser maligna. La citometría hemática mostró crenocitos, esquistocitos y reticulocitosis; el Coombs directo fue negativo. Se concluye el diagnóstico de PTT secundaria a cáncer de mama confirmada por histopatología. Su tratamiento fue: 7 RP, paclitaxel y rituximab, sin observarse respuesta terapéutica.

La asociación de PTT y cáncer tiene una presentación clínica muy agresiva, no existe un protocolo de manejo específico, por lo que tiene 100% de mortalidad.

* Autor para correspondencia: Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso". Calzada Porfirio Díaz N° 400, Colonia Reforma, C.P. 68040, Oaxaca de Juárez, Oax., México. Correo electrónico: adulvictor@yahoo.com.mx (Víctor Cruz-Hernández).

KEYWORDS

Thrombotic thrombocytopenic purpura; Cancer; Plasmapheresis; Mexico.

Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with breast cancer

Abstract Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) belongs to the group of microangiopathic anemia, characterized by mechanical hemolytic anemia, thrombocytopenic, fever, neurological disorder and kidney damage. The TTP is unusual, even more when it is cancer associated, hence it is considered as a paraneoplastic syndrome. The marrow is infiltrated by neoplastic cells. This association is highly aggressive and there's no response to the treatment with plasma exchange. This work communicates a case of TTP associated with breast cancer for its rareness and for its no response to the treatment.

A 40-year-old female with predominant clinical manifestations of pallor, conjunctival jaundice, headache, confusional state, dyspnea, fever, petechiae and ecchymosis; in the exploration of the right breast, it presents a single nodulation of 3 cm, which resulted be malignant. Hematic cytometry shows crenocitos, schistocytes and reticulocytosis, and negative direct Coombs analysis. Concludes in the diagnosis of TTP secondary to breast cancer confirmed by histopathology. Treatment: 7 plasma exchanges, paclitaxel and rituximab, with no therapeutic response. Female patient with TTP and cancer association has a very aggressive clinic presentation and there is no specific management protocol so it has 100% mortality.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La microangiopatía trombótica la integra la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH) y el síndrome de HELLP. La PTT fue descrita en 1924 por Eli Moschowitz, puede ser congénita o adquirida. La forma adquirida o secundaria es la más común. Los estudios epidemiológicos de Norteamérica y Europa reportan 4 casos por millón de habitantes por año, con predominio en el sexo femenino, la edad de presentación es de 20 a 60 años¹⁻³. La PTT adquirida está asociada a inhibidores o anticuerpos del tipo de la IgG, anti-ADAMTS 13 y se caracteriza por ser poco recurrente⁴. En relación a su etiología está asociada a infección principalmente por virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), virus de la hepatitis C (VHC), enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, medicamentos como el interferón en el tratamiento del VHC, otros como ciclosporina, ticlopidina, clopidogrel, así como medicamentos antineoplásicos como la gemcitabina, mitocina C, bleomicina y cisplatino. La asociación de cáncer y PTT principalmente se ha reportado con tumores sólidos. Para el diagnóstico se requiere la presencia de anemia, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y daño renal, aunque solamente un 40% de los pacientes pueden presentar los 5 datos. Otros hallazgos clínicos son el dolor abdominal, pancreatitis o compromiso cardiovascular, que es menos frecuente. En el estudio de sangre periférica debe existir crenocitos y esquistocitos principalmente, basofilia difusa y reticulocitos elevados, con deshidrogenasa láctica y bilirrubina indirecta elevadas, haptoglobina baja, Coombs directo negativo y criterios para coagulación intravascular diseminada negativos⁵⁻⁸. Para el tratamiento de PTT el estándar de oro es el recambio plasmático (RP) combinado con esteroides, logrando respuestas hasta del 90%. Pocos son los pacientes que no responden o tienen un comportamiento refractario. Cuando se asocia a cáncer, se

recomienda el empleo de RP. El caso que se presenta en este artículo, se trata de una PTT asociada a cáncer de mama que no responde al tratamiento.

Presentación del caso

Mujer de 40 años de edad, hospitalizada por Hematología en el Servicio de Medicina Interna en abril del 2013; la paciente no tenía antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Inicia su enfermedad un mes antes de su hospitalización con palidez, ictericia conjuntival, 2 semanas después se agrega cefalea, disnea moderada, palpitations, mal estado general, fiebre, petequias y equimosis. Exploración física: frecuencia cardiaca 90 lat/min, frecuencia respiratoria 26 resp/min, presión arterial 100/70 mmHg, temperatura 38°C. Piel y mucosas: con palidez severa, ictericia conjuntival, petequias y equimosis. Cuello: normal, sin adenomegalias. Tórax: presencia de nodulación de consistencia dura y dolorosa en mama derecha de 3 cm. Abdomen: sin hepatomegalia, ni esplenomegalia. Extremidades torácicas y pélvicas: normales. Neurológico: estado confusional transitorio. Citometría hemática de ingreso: hemoglobina 6 g/dL, leucocitos 8,070/mm³ con cuenta diferencial normal, plaquetas 16,000/mm³, reticulocitos corregidos 12%. Morfología de sangre: basofilia difusa, 10% de normoblastos, esquistocitos y crenocitos. Examen general de orina: coluria, sin proteinuria. Química sanguínea: urea y creatinina normales; pruebas de funcionamiento hepático: transaminasas normales, bilirrubina indirecta 3 mg/dL. Coombs directo: negativo. Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno normales. Dímeros D: 1,500 ng/mL. Gota gruesa, VIH y hemocultivos negativos. Aspirado de médula ósea: serie mieloide normal, aumento de megacariocitos e hiperplasia eritroide. No se tomó biopsia de médula ósea. Reporte histopatológico del nódulo mamario: carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico, grado

histológico 1 (figs. 1, 2 y 3). Tratamiento inicial: bolos de metilprednisolona, transfusión de concentrado eritrocitarios y plaquetas por aféresis sin observarse mejoría. La citometría hemática de control: hemoglobina 5 g/dL, plaquetas 11,000/mm³, reticulocitos 7%, persistiendo los esquistocitos y crenocitos. A las 24 horas de su ingreso, se inicia el tratamiento con RP o plasmaféresis. Después de 3 RP, es valorada por la Clínica de Cáncer de Mama e indica tratamiento con paclitaxel a 80 mg/m²SC dosis única, ese día se suspende el RP. Se lleva a cabo 5 RP sin respuesta alguna, por lo que se decide agregar rituximab a 375 mg/m²SC; la evolución de la paciente es hacia el deterioro con datos dificultad respiratoria, por lo que solicitan alta, falleciendo posteriormente en su domicilio.

Discusión

La microangiopatía trombótica del tipo de la PTT asociada a cáncer es considerada como síndrome paraneoplásico de curso fatal, ésta asociación es poco común pero muy grave, fue descrita por primera vez en 1979 por Antman et al.⁸; posteriormente Lechner de la Universidad de Viena reporta casos de PTT en pacientes con tumores sólidos como el gástrico, mama, pulmón, linfoma y mieloma. En el cáncer de próstata también se reporta pero se asocia con más frecuencia al SUH. El grupo alemán también refiere pacientes con PTT y cáncer con las mismas características, en donde la neoplasia afecta a la médula ósea^{9,10}. Estos grupos realizaron estudios histopatológicos *post mortem* de los pacientes con PTT y demostraron la presencia de células cancerosas de tumores sólidos en la médula ósea. La patogenia de este síndrome paraneoplásico no se conoce exactamente, se sabe que la infiltración de la médula ósea por células neoplásicas daña el microambiente celular produciendo angiogénesis anormal, crecimiento tumoral agresivo, liberación de mucina por células cancerosas y mielofibrosis secundaria; todas estas alteraciones pueden dañar las células endoteliales de los vasos sanguíneos de la médula ósea, asimismo afectar la función fisiológica del ADAMTS13, disminuyendo su nivel o inhibiendo su actividad por anticuerpos¹¹⁻¹³. El ADAMTS13 es una proteasa responsable de

fragmentar fisiológicamente el factor de von Willebrand (FvW), evitando la formación de multímeros de FvW, estos al no fragmentarse desencadenarían la PTT¹⁴. Las series de casos o reportes de casos que existen en la literatura médica, sugieren como tratamiento principal los antineoplásicos, aunque también son cuestionables, ya que la citopenia puede agravarse por el efecto mielosupresor de estos medicamentos. A pesar de su efecto son los más indicados, ya que pueden ofrecer respuestas parciales por semanas o meses, sin embargo al final tienen un curso fatal. El RP en este tipo de pacientes no mostró ser de utilidad ya que continuaron con las manifestaciones clínicas de la PTT, al igual que el uso del rituximab, pues su indicación no está plenamente justificada¹⁵⁻¹⁷. El caso en discusión se trata de una paciente femenina de la cuarta década de la vida, que ingresa al Servicio de Hematología por las manifestaciones clínicas y de laboratorio de PTT, con hallazgo de nódulo de 3 cm de diámetro en la mama derecha, y resultado histopatológico de cáncer de mama; el aspirado de médula ósea fue normal y no se realizó biopsia de ésta, lo que limitó la oportunidad de demostrar la metástasis. El tratamiento de primera línea fue RP, al no observarse respuesta, se considera refractaria por lo que se instala rituximab y paclitaxel por parte de Oncología; la paciente presenta complicaciones que la lleva a un curso fatal. La asociación de PTT y cáncer de mama es una complicación muy rara, por ende no existe tratamiento específico, teniendo un pronóstico malo a corto o mediano plazo.

Conclusión

En pacientes con cáncer que presentan anemia y trombocitopenia, se debe realizar revisión minuciosa del extendido de sangre periférica, ya que éste determina el diagnóstico de la PTT, y en un dado caso el estudio de médula ósea para descartar metástasis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

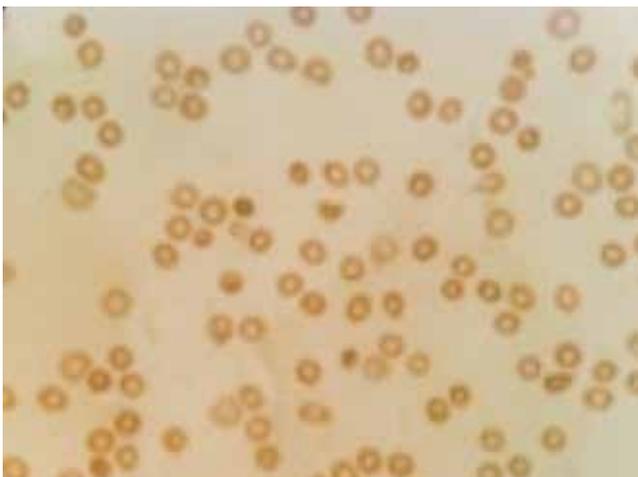


Figura 1 Frotis de sangre con crenocitos.

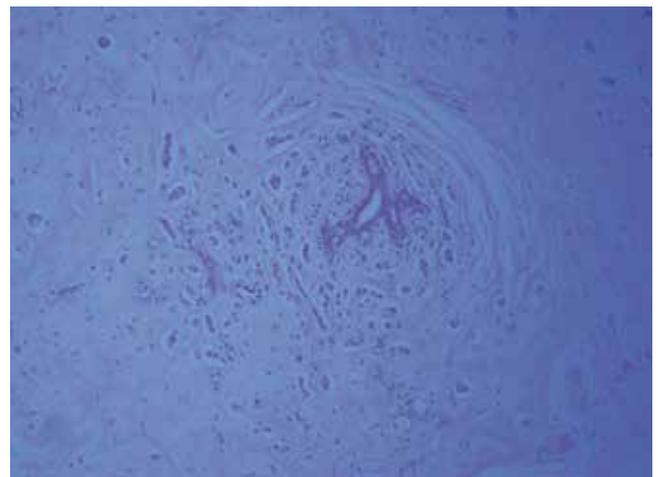


Figura 2 Histopatología de cáncer lobulillar de mama (1,000x).

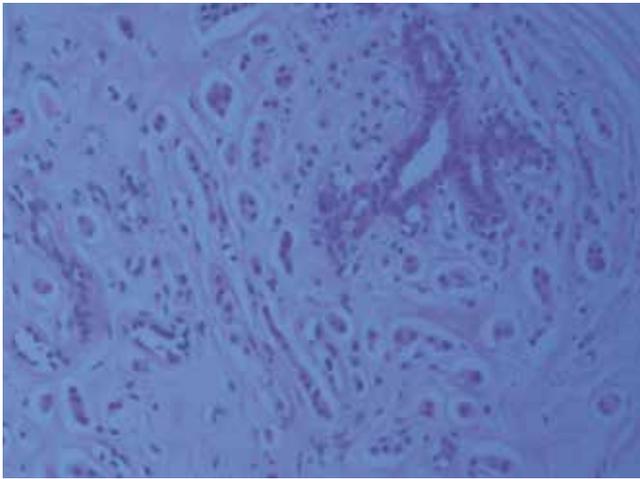


Figura 3 Corte histológico de cáncer lobulillar de mama (100x).

Financiamiento

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

Referencias

1. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an un described disease. 1925. *Mt Sinai J Med* 2003;70:352-355.
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Machin on behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology* 2012;158:323-335.
3. Han-Mou Tsai. Advances in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am Soc Nephrol* 2003;14:1072-1081.
4. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
5. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-1594.
6. de la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, et al. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1999;102(1):12-16.
7. Han-Mou Tsui, Eric Chun YL. Antibodies to Von Willebrand Factor Cleaving Protease in Acute Thrombotic Trombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1580-1593.
8. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology* 2007;136:451-461.
9. Shahab N, Haider S, Doll DC. Vascular toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 2006;33:121-138.
10. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine* 1979;58:377-384.
11. von Bubnoff N, Sandherr M, Schneller F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in metastatic carcinoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 2000;23:74-77.
12. Regierer AC, Kuehnhardt D, Carsten-Oliver S, et al. Breast Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Breast Care* 2011;6:441-445.
13. Chang J, Naqvi T. The thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 2003;8:375-380.
14. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710-713.
15. Werner T, Agarwal N, Carney H. Management of cáncer asociated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* 2006;81:1-4.
16. Shahab N, Haider S, Doll DC. Vascular toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 2006;33:121-138.
17. Werner TL, Agarwal N, Carney HM, et al. Management of Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy: What is the Right Approach? *American Journal of Hematology* 2007;82:295-298.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Insulinoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Ginecología y Obstetricia

José Antonio Viruez-Soto^{a,*}, Carla María Vallejo-Narváez^a, Froilán Tórrez-Morales^a,
Carlos Gabriel Briones-Vega^b, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^c y Jesús Carlos Briones-
Garduño^d

^a Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Jefatura de Atención Materno-Fetal, Instituto de Genética y Fertilidad, México D.F., México

^c Especialidad en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^d Jefatura de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesor Titular de la Subespecialidad de Medicina Crítica en Obstetricia EAEM y UNAM, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Embarazo;
Insulinoma; Muerte
materna indirecta;
México.

Resumen El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, con incidencia estimada de 1-4 casos por millón de habitantes por año, ocurrencia mucho menor durante el embarazo habiéndose relatado no más de 30 casos en la literatura médica, a los que se agrega el presente caso. El objetivo es exponer un caso de insulinoma diagnosticado y tratado con éxito, en una paciente de 18 años con embarazo de 16.5 semanas.

Se presenta paciente de 31 años de edad, secundigesta, quien cursa con mareos hace 3 años llegando incluso hasta convulsiones tónico-clónicas, presenta amenorrea de 16 semanas, se confirma embarazo por prueba en sangre. Es transferida a la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" para manejo correspondiente. Se confirma hiperinsulinismo endógeno. Se administra solución glucosada por vía parenteral, a su vez se realiza resonancia magnética, ultrasonografía endoscópica (USE) con posterior conducta quirúrgica con enucleación del insulinoma de 2.5 x 2 x 2 cm en cara posterior de cabeza y cuello de páncreas, se suspende de forma progresiva la infusión de solución glucosada con valores aceptables de glucemia. Es dada de alta con embarazo viable de 18.6 semanas. El reporte histopatológico así como la inmunohistoquímica confirman insulinoma

El presente caso demuestra la importancia de sospecha diagnóstica de insulinoma en paciente joven embarazada con datos de hipoglucemia, decidiéndose de forma multidisciplinaria y consensuada el manejo quirúrgico en el segundo trimestre, lo cual permite evitar un caso de muerte materna indirecta y morbi-mortalidad fetal.

* Autor para correspondencia: Dr. Lucio N° 240 Interior 6, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 1054 2143. Celular (55) 66289773. Correo electrónico: antonioviruez@hotmail.com (José Antonio Viruez-Soto).

KEYWORDS

Pregnancy;
Insulinoma; Indirect
maternal death;
Mexico.

Insulinoma and pregnancy. Critical Care Obstetrics case report

Abstract Insulinoma is the most frequent neuroendocrine pancreatic tumor with an estimated incidence of 1-4 cases per million of habitants by year, with a lower incidence during pregnancy with no more of 30 cases reported in the literature. The objective is to relate a case of insulinoma treated successfully in 18-year-old patient with 16.5-week pregnancy.

A 31-year-old patient, with dizziness 3 years ago associated to tonic-clonic seizures, pregnancy was confirmed and was transferred to the Critical Care Obstetrics Unit of the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Endogenous hyperinsulinism was confirmed. She received glucose solution. Magnetic resonance and endoscopic ultrasound were performed. A therapeutic reunion including Biliopancreatic Surgery, Endocrinology, Perinatology and Critical Care Obstetrics was performed, with ulterior surgical treatment with enucleation of the 2.5 x 2 x 2 cm insulinoma located in the head of pancreas. The infusion of glucose solution was interrupted progressively with acceptable glycemic values. The patient was transferred to perinatology with viable pregnancy of 18.5-week. The histopathology as the immunohistochemical test confirmed insulinoma.

This case shows the importance of the insulinoma diagnosis in a young pregnant woman during the second trimester with clinical data of hypoglycemia and multidisciplinary consensus of surgical treatment at an oportune moment, avoiding this way an indirect maternal death and fetal morbi-mortality.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente con incidencia de aproximadamente 1-4 casos por millón de habitantes por año, incidencia mucho menor durante el embarazo, habiéndose relatado no más de 30 casos en la literatura médica, a los que se agrega el presente caso. La mayoría de los insulinomas corresponde a tumores < 2 cm, únicos y benignos (90%), aunque pueden ser multifocales (5%-10%) o malignos (< 10%)¹.

Aproximadamente, el 80% de los casos de hiperinsulinismo endógeno son causados por insulinoma². Algunos de los pacientes presentan aumento de peso entre 10-80 Kg desde el inicio de los síntomas. Muchos pacientes pueden ser diagnosticados de forma inicial como epilepsia o accidentes cerebrovasculares transitorios. La confirmación del diagnóstico generalmente se realiza mediante la demostración de hipoglucemia (glucemia en ayunas < 45 mg/dL), en presencia de niveles inadecuadamente elevados de insulina > 6 µU/mL por RIA o > 3 µU/mL por quimioluminiscencia, acompañados de péptido C > 0.2 nmol/L en la misma muestra de sangre venosa. Sin embargo, los criterios bioquímicos basados en la relación insulina sérica-glucemia ≥ 0.3 , presentan elevada tasa de falsos positivos, por lo que actualmente se prefiere utilizar el valor de insulina ≥ 3 µU/mL y si fuera necesario, demostrar la ausencia de sulfonilureas y determinación de cuerpos cetónicos < 2.7 mmol/L. De hecho, recientemente se describe sensibilidad y especificidad hasta del 100% de la concentración plasmática de beta-hidroxibutirato ≤ 2.7 mmol/L, sensibilidad del 91% y especificidad del 95% de glucagón plasmático > 25 mg/dL (1.4 mmol/L), así como una concentración de proinsulina > 5 pmol/L, todos asociados a insulinoma^{1,3}.

La localización de los tumores suele establecerse mediante estudios no invasivos (ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética) o invasivos (endoultrasonografía y arteriografía selectiva mediante inyección selectiva pancreática, con dosis bajas de calcio)^{4,5}.

La ultrasonografía endoscópica (USE) ha demostrado ser la técnica más precisa para el diagnóstico y localización de los tumores pancreáticos, alcanzando una sensibilidad y especificidad cercanas al 95%. La precisión diagnóstica puede incluso incrementarse si se asocia la punción de aspiración con aguja fina⁶.

La cirugía se considera el tratamiento de elección, la laparoscopia parece ser un buen método, pero se debe considerar que los pacientes con insulinomas cefálicos de localización posterior o paraduodenal, o en pacientes con sospecha de neoplasia endocrina múltiple (NEM) (antecedentes de patología hipofisaria o litiasis renal recidivante en el paciente o en familiares directos), no serían candidatos al tratamiento laparoscópico⁷⁻⁹. Se estima que en 5%-15%, el insulinoma puede presentar metástasis, más frecuentemente hepáticas¹⁰.

Particularmente durante el embarazo, el diagnóstico y el tratamiento presentan diversas dificultades. En el primer trimestre de un embarazo normal es común observar ligera hipoglucemia, debilidad y náusea que confunden la interpretación de los signos patológicos. Posteriormente, al transcurrir el embarazo se instala una insulinorresistencia fisiológica secundaria al incremento de las hormonas placentarias principalmente lactógeno placentario (LP), lo que permite explicar la disminución o ausencia de los síntomas típicos de hipoglucemia en el segundo trimestre de la gestación. El LP interferiría al igual que otros mediadores recientemente estudiados, como el TNF-alfa y la leptina¹¹, en la señalización intracelular de la insulina. Luego del alumbramiento

miento, tras la recuperación de la sensibilidad normal a la insulina, los síntomas suelen reaparecer¹².

Presentación del caso

Mujer de 18 años de edad, residente de Guanajuato, secundigesta, antecedente de cesárea por falta de progresión de trabajo de parto 3 años antes, menarca a los 10 años, ciclo menstrual regular 28/8, inicio de vida sexual a los 15 años, 2 parejas sexuales. Cursa con cuadro de 3 años de evolución caracterizado por mareos frecuentes que llegan hasta convulsiones tónico-clónicas generalizadas, con periodos ictal y postictal prolongados, la paciente opta por consumir abundante alimento en base a carbohidratos para mitigar dichas crisis. Presenta amenorrea de 16 semanas, corroborándose embarazo por prueba de sangre, presentando durante un control prenatal hipoglucemia de 50 mg/dL, por lo que se decide su ingreso a Medicina Interna para protocolo de estudio correspondiente; obteniéndose por método colorimétrico péptido C 3.02 ng/dL, insulina sérica 7.9 mUI/mL, GH 0.06 ng/mL, cortisol 12.1 ug/dL, ausencia de anticuerpos anti-insulina, TSH 2.5, T4 total 10.4, T4 libre 0.9, T3 total 194, así como resonancia magnética (fig. 1) que muestra tumoración en cabeza del páncreas, por lo que es transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Al ingreso se encuentra paciente con evidente obesidad grado I (índice de masa corporal 31), acantosis *nigricans* grado 3 en cuello, así como en cicatriz umbilical, ultrasonido obstétrico con 16.5 semanas de gestación, peso fetal en 175 g, líquido amniótico 3.46 según Chamberlain. La monitorización hemodinámica mediante bioimpedancia torácica muestra índice cardíaco 2.6 L/min/m², gasto cardíaco 4.9 L/min, resistencia vascular sistémica 978 din/segundo/cm⁻⁵ y contenido de fluido torácico 37. Se administra solución parenteral de glucosa a 18 g/h, obteniéndose glucemias adecuadas, se ajusta dieta enteral y se complementa protocolo de estudio, realizándose USE (fig. 2) donde se evidencia en la cabeza de páncreas, una lesión redondeada con bordes bien definidos de 22 x 21 mm, discretamente hipocogénica,

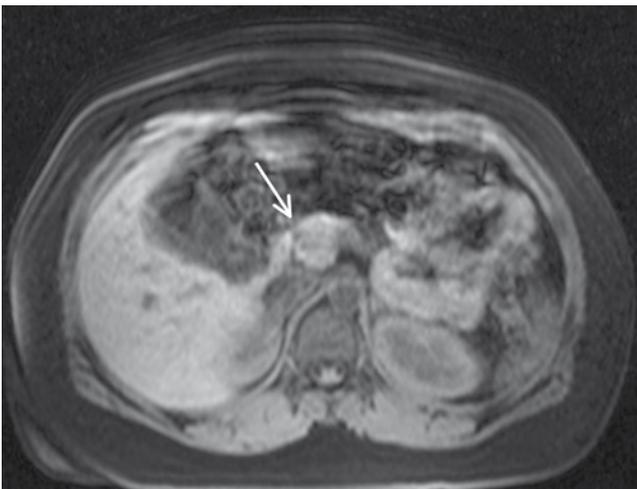


Figura 1 Resonancia magnética que muestra tumoración en cabeza del páncreas (flecha).

con microvasculatura en su interior en íntimo contacto sobre el confluente portomesentérico de predominio en porta distal, que no produce dilatación del conducto de Wirsung, sin ganglios locorreionales ni a distancia, realizándose biopsia por aspiración con aguja fina sin incidentes (BAAF), concluyendo en lesión tumoral en cabeza de páncreas T1N0MX.

Se realiza junta terapéutica entre los Servicios de Cirugía Biliopancreática, Endocrinología, Perinatología y Medicina Crítica en Obstetricia, decidiéndose intervención quirúrgica, bajo anestesia general combinada (balanceada y bloqueo peridural con colocación de catéter para manejo de dolor postoperatorio), se realiza laparotomía con enucleación del tumor y colocación de drenaje tubular, obteniéndose tumor de 2.5 x 2 x 2 cm de consistencia ahulada rojo vinoso, el cual se encontraba adherido a la cara posterior de cabeza y cuello pancreáticos junto a la vena porta sin infiltrar a ésta, sin contacto a conducto pancreático, además cabeza, proceso uncinado, cuerpo y cola pancreáticas de características macroscópicas normales, con vía biliar extrahepática de particulares macroscópicas normales (figs. 3 y 4). A partir del momento de la enucleación del tumor se disminuye de forma progresiva el goteo de solución glucosada bajo controles de glucemia, se suspende la misma 10 horas después de la cirugía, la paciente inicia dieta oral al día siguiente, siendo dada de alta en adecuadas condiciones con ultrasonografía obstétrica que reportaba embarazo de 18.6 semanas de gestación, con fetocardia de 149 latidos por minuto, placenta corporal posterior grado 0 de maduración y líquido amniótico 4.38 por Chamberlain. La paciente queda bajo controles seriados por Consulta Externa de Ginecoobstetricia y Endocrinología. El reporte histopatológico informa neoplasia neuroendocrina bien diferenciada de páncreas, así como la inmunohistoquímica informa anticuerpos anti-insulina y anti-E-cadherina positivos.

Discusión

El caso presenta varias características interesantes tales como la edad temprana de la paciente, el aumento típico en la ingesta de dieta rica en carbohidratos buscando mitigar las crisis



Figura 2 Ultrasonografía endoscópica que muestra la relación del insulinoma (I) con la vena porta (VP), así como dimensiones de 22 x 21 mm.

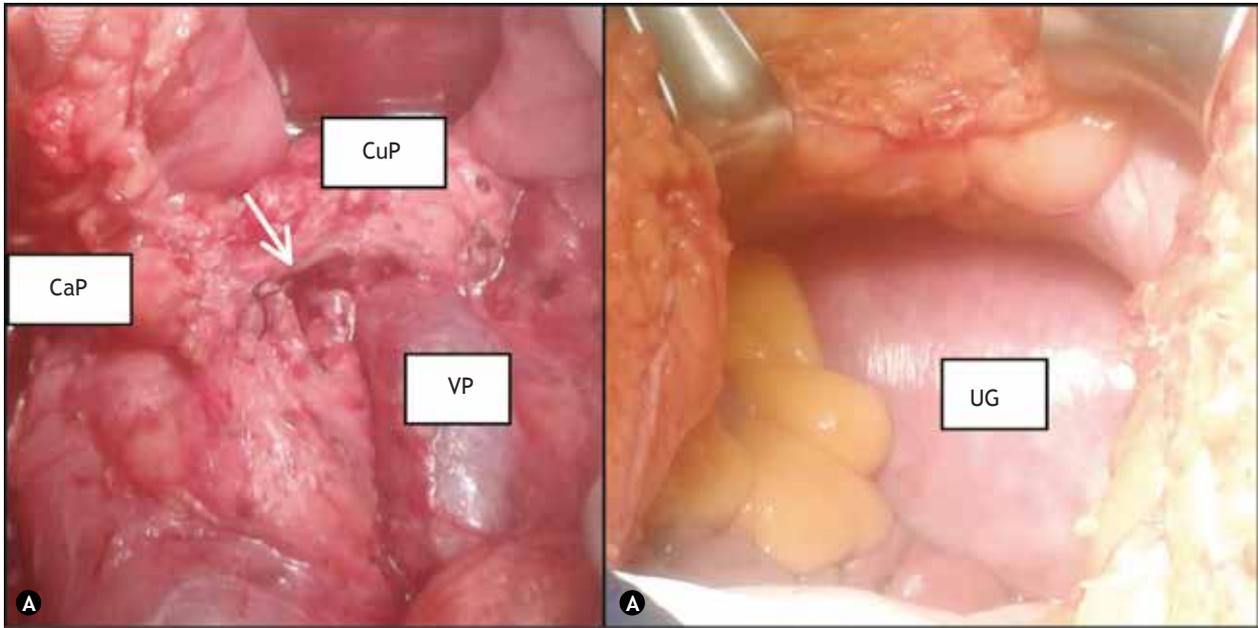


Figura 3 A) Sitio donde se encontraba el insulinoma (flecha) y relación con vena porta (VP), cabeza (CaP) y cuerpo de páncreas (CuP). B) Útero gestante (UG) de 18.4 semanas.

de hipoglucemia con el subsecuente aumento de peso, la hipoglucemia manifestada por convulsiones durante el segundo trimestre del embarazo a pesar de la insulinorresistencia propia de este estado relacionada a dicha edad gestacional. Cabe mencionar la aplicación limitada de la prueba de ayuno durante el embarazo, por el riesgo de aborto que conlleva. Se resalta la gran utilidad del USE en identificar las características de localización del tumor. Finalmente, se deben tomar en cuenta las contraindicaciones médicas para la administración de fármacos empleados en el tratamiento de pacientes portadoras

de insulinoma no embarazadas, tales como diasóxido, verapamilo o el importante costo, que resulta una limitante en la administración por largo plazo de octreótido o glucagón, por lo que la cirugía constituye el tratamiento de elección durante el segundo trimestre del embarazo.

Conclusión

El presente caso demuestra la importancia de sospecha diagnóstica de insulinoma en paciente joven embarazada

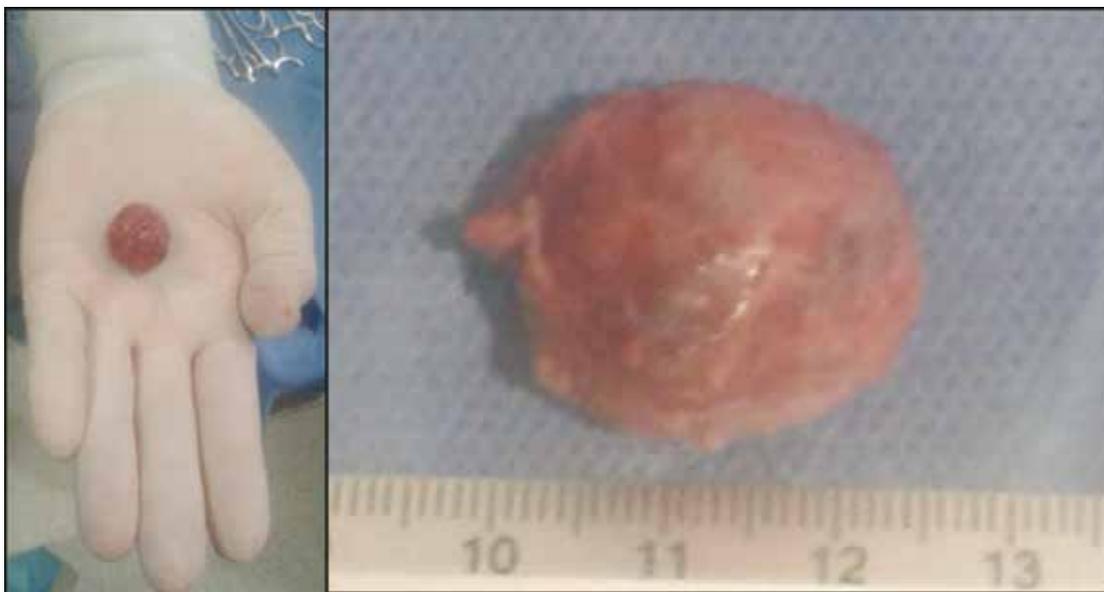


Figura 4 Relación de tamaño y aspecto del insulinoma.

con datos de hipoglucemia, decidiéndose de forma multidisciplinaria consensuada el manejo quirúrgico en el segundo trimestre, lo cual permite iniciar el tratamiento de forma oportuna evitando un caso de muerte materna indirecta y morbi-mortalidad fetal relacionadas a la hipoglucemia propia del cuadro de hiperinsulinismo, así como complicaciones crónicas en la madre y el feto por hiperglucemia durante el control de la patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Díaz A, Lucas S, Ferraina P, et al. Experiencia clínica sobre 37 casos de insulinoma. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:499-504.
- Restrepo K, Garavito G, Rojas L, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. *Rev Colomb Cancerol* 2009;13(1):49-60.
- De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:763-769.
- Varas M, Gornals J, Prieto JL, et al. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:29-32.
- Braatvedt G, Jennison E, Holdaway IM. Comparison of two low-dose calcium infusion schedules for localization of insulinomas by selective pancreatic arterial injection with hepatic venous sampling for insulin. *Clinical Endocrinology* 2014;80:80-84.
- Díaz-Roca AB, Iglesias-García J, Jose Lariño-Noia J, et al. Qué aporta la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(1):29-34.
- Priego P, Sanjuanbenito A, Martínez-Molina E, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(4):218-222.
- De Santibañes M, Cristiano A, Mazza O, et al. Síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno: tratamiento quirúrgico *Cir Española*. En prensa 2013.
- Hiramoto J, Feldstein V, LaBerge JM, et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001;136:1020-1026.
- Mannelli L, Yeh MM, Wang CL. A Pregnant Patient With Hypoglycemia. *Gastroenterology* 2012;143:e3-e4.
- Vadillo-Buenfil M, Vela-Ojeda J, Galindo-Rodríguez G, et al. Leptina y su influencia en los principales padecimientos gineco-obstétricos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:99-104.
- Díaz A, Herrera J, López M, et al. Insulinoma en el embarazo y periodo posparto: Presentación de 3 casos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2005;42.



CASO CLÍNICO

Rabdomiosarcoma pseudovasculare esclerosante de tórax. Reporte de caso y revisión de la literatura

Luis Cruz-Benítez^{a,*}, Eduardo Morales-Hernández^b, Nancy Tavera-Ambriz^c y Elías Gerardo Simon-Nacif^a

^a Especialidad en Cirugía Oncológica, Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE, México D.F., México

^b Especialidad en Cirugía Oncológica, Coordinación de Cirugía General, Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE, México D.F., México

^c Enfermería y Maestría en Heridas y Estomas, Clínica de Heridas, Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Rabdomiosarcoma;
Tumor torácico;
Neoplasia rara;
Resección tumoral;
Inmunohistoquímica;
México.

Resumen El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica; en los adultos representa un reducido número de tumores malignos. Se localiza principalmente en cabeza y cuello, aparato genitourinario y extremidades. Existen diversos tipos histológicos de rabdomiosarcoma con distinto comportamiento biológico. El objetivo del presente artículo es informar el caso de un rabdomiosarcoma variedad pseudovasculare esclerosante de pared torácica posterior; el cual tiene pocos casos en el mundo; así como realizar una revisión integral de la literatura médica sobre el tema.

Se presenta paciente masculino de 56 años de edad, que acude a la Unidad con presencia de tumor intratorácico documentado por radiografía de tórax, quien es sometido a protocolo diagnóstico. Se detecta en tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, tumor de gran tamaño dependiente de la pared torácica posterior izquierda. Se somete a resección tumoral a través de toracotomía postero-lateral izquierda, reseándose tumor en casi su totalidad, dejando R2. Cursa con evolución clínica satisfactoria en hospitalización, siendo egresado 12 días después a su domicilio. El reporte de patología con inmunohistoquímica refiere rabdomiosarcoma pseudovasculare esclerosante, con infiltración a tejido pulmonar adyacente subpleural.

Se trata de una neoplasia maligna muy rara, con reporte de 15 casos a nivel mundial, la cual presenta una localización nunca descrita en la literatura, de ahí surge la importancia de tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica, así como los conocimientos para su detección.

* Autor para correspondencia: Av. Revolución N° 1182, esquina Barranca del Muerto, 2° piso, Colonia San José Insurgentes, Delegación Benito Juárez, México D.F., México. Teléfono: 5593 5300, ext. 130. Correos electrónicos: crubeluis@yahoo.com.mx, crubeluis@gmail.com (Luis Cruz-Benítez).

KEYWORDS

Rhabdomyosarcoma;
Chest tumor; Rare
neoplasm; Tumor
resection; Immunohistochemistry; Mexico.

Sclerosing, pseudovascular rhabdomyosarcoma chest. Case report and literature review

Abstract Rhabdomyosarcoma is the most common sarcoma of soft tissues in childhood; in adults represents a small number of malignant tumors. It is located mainly in the head and neck, genitourinary tract, and extremities. There are several histologic types of rhabdomyosarcoma with different biological behavior. The objective is to report the case of a variety pseudovascular sclerosing rhabdomyosarcoma posterior chest wall; of which there are few cases in the world; well as a comprehensive review of the literature.

A 56-year-old male attended the Unit in the presence of intrathoracic tumor documented by chest X-ray, who undergoes diagnostic protocol. Detected in thoracic tomography (CT) tumor size largely dependent left posterior thoracic wall. Subjected to tumor resection via left posterolateral thoracotomy, resecting tumor almost entirely, leaving R2. Presents with satisfactory clinical evolution and is a graduate hospital 12 days after his address. The pathology report with regards immunohistoquímica Pseudovascular sclerosing rhabdomyosarcoma with infiltration adjacent subpleural lung tissue.

This is a very rare malignancy, with 15 cases reported worldwide; and which present a location never described in the literature and hence, the importance of taking into account this possibility diagnosed and knowledge for detection.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El rhabdomyosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica; mientras que en los adultos representa solamente un pequeño grupo de los tumores malignos. Se localiza principalmente en cabeza y cuello, aparato genitourinario y extremidades; puede presentarse en diversas partes del cuerpo, incluyendo aquellos sitios en los que no hay músculo estriado, como hueso y piel. Existen diversos tipos histológicos de rhabdomyosarcoma importantes de distinguir, debido a que difieren en su comportamiento biológico¹. Los tumores benignos de músculo esquelético son mucho menos frecuentes que sus contrapartidas malignas, y representan no más del 2% de todos los tumores malignos de músculo estriado. Básicamente, se emplean 2 denominaciones para definir los tumores de músculo esquelético: 1) rhabdomyosarcoma para las formas benignas, con una subdivisión en forma fetal y adulta; y 2) rhabdomyosarcoma para la forma maligna con sus variantes de embrionaria, alveolar y pleomórfica, además del reconocimiento más reciente de una forma esclerosante y de algunos subtipos especiales².

El objetivo del presente artículo es describir el caso y el manejo de un paciente masculino con rhabdomyosarcoma pseudovascular esclerosante de pared torácica posterior izquierda; la cual constituye una neoplasia rara en nuestro medio y en el mundo, haciéndose meritorio realizar una revisión integral de la literatura médica sobre el tema.

Presentación del caso

Masculino de 56 años de edad, el cual tiene los siguientes antecedentes de importancia: niega historiales oncológicos familiares; es portador de diabetes mellitus tipo 2 con 8 años de evolución; quirúrgicos: vasectomía, orquiectomía

izquierda, disección ganglionar mediastinal izquierda en 2009.

Es visto por primera vez el 25 febrero de 2014, en la Consulta Externa de Oncología con antecedentes de liposarcoma desdiferenciado (10%) y mixoide (90%) de región paratecticular izquierda, sometido a orquiectomía izquierda en 2009 sin tratamiento adyuvante, desconoce la estadificación ya que pierde control oncológico. Inicia en enero de 2014 con tos persistente, no cianótica, con escasa expectoración oscura, disnea a pequeños esfuerzos, dolor torácico izquierdo con irradiación a miembro torácico ipsilateral, de leve a moderada intensidad, sin ningún fenómeno acompañante, pérdida de peso 3 Kg en 15 días; acude a facultativo quien le indica una radiografía de tórax, donde se observa una lesión en hemitórax izquierdo que desplaza estructuras intratorácicas (fig. 1). Se solicitan estudios de extensión: tomografía axial computarizada (TAC) de tórax simple y contrastada, exámenes de laboratorio, marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, fracción beta de gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica se reportan como negativos). La TAC de tórax del 10 de junio de 2014 presenta tumor de 20 x 19 x 18 cm, dependiente de pared torácica posterior izquierda con infiltración a tejido pulmonar y pared torácica adyacente, sin presencia de adenopatías regionales, ni derrame pleural (figs. 2 y 3). Se envía a biopsia dirigida por TAC de dicha tumoración, la cual se realiza el 8 de abril de 2014 y se reporta por parte del Servicio de Patología como hemangioma. Ante este resultado, se envía a valoración por Cardiología y Neumología, quienes no contraindican procedimiento quirúrgico.

Se somete a toracotomía posterolateral izquierda y neumonectomía radical izquierda, resección tumoral de pared torácica posterior completa tipo R2, colocación de sonda endopleural ipsilateral el 19 de junio de 2014; con hallazgos



Figura 1 Radiografía de tórax, donde se observa una lesión en hemitórax izquierdo que desplaza estructuras intratorácicas.

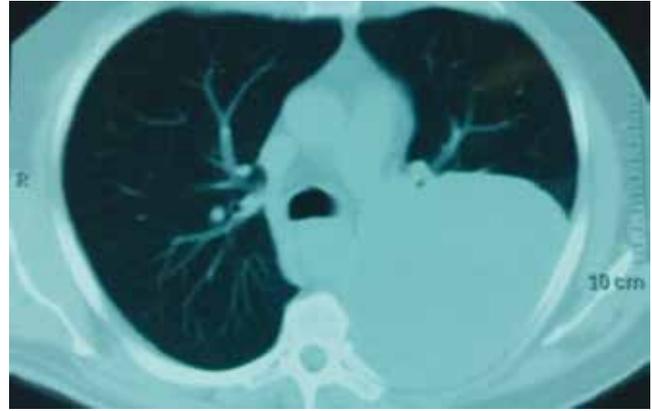


Figura 2 Tomografía de tórax con ventana pulmonar. Se observa tumor de 20 x 19 x 18 cm, dependiente de pared torácica posterior izquierda con infiltración a tejido pulmonar adyacente.

de tumor dependiente de pared torácica posterior izquierda, de 25 cm, con infiltración de tejidos adyacentes: hueco axilar, parénquima pulmonar en zona del hilio pulmonar izquierdo con abundantes vasos de neoformación y consistencia pétreo (figs. 4 y 5). Es ingresado al Servicio de Terapia Intensiva el 19 de junio de 2014 con asistencia mecánica ventilatoria por choque hipovolémico grado IV, insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica. Durante su estancia se mejoran condiciones clínicas con reversión del estado de choque, acidosis y mejoría de la ventilación mecánica. Se egresa el 01 de julio de 2014 de Terapia Intensiva, extubado y en buenas condiciones clínicas. Durante su estancia en hospitalización cursa con buen estado clínico, se mantiene vigilancia del gasto de sonda endopleural siendo de 500 mL en promedio, con disminución progresiva del gasto hasta el 07 de julio, en 50 mL. Se mantiene en vigilancia clínica y con signos vitales dentro de parámetros normales, buen estado clínico, herida de toracotomía cicatrizada.

El reporte de patología con inmunohistoquímica del 07 de julio de 2014 concluye: rabdomiosarcoma pseudovascular esclerosante con infiltración al tejido pulmonar adyacente subpleural. Ganglios linfáticos hiliares con hiperplasia sinusoidal y antracosis. Inmunohistoquímica: desmina (+), Myo D1 (+), miogenina (+) débilmente focal, S-100 (-), CD34 (-), PAN CK (-), Ag AML (-) (figs. 6 y 7).

Discusión

El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la niñez. Es poco frecuente por arriba de los 50 años. Es el sarcoma de tejidos blandos que con mayor frecuencia se localiza en la región de cabeza y cuello en los niños². Representa el 75% de todos los sarcomas en niños de 0-14 años y constituye menos del 3% de los tumores malignos de tejidos blandos del adulto. Es un tumor maligno que se origina de células mesenquimatosas primitivas y tienen diferenciación hacia músculo esquelético. En los niños se localiza predominantemente en cabeza y cuello (40%), aparato genitourinario y tejidos blandos de las extremidades (40%), y con menor frecuencia en tronco, órbita, intratorácico y retroperitoneo. Existe controversia sobre el sitio predominante en adultos, aunque varios estudios han demostrado preponderancia en cabeza y cuello (42.85%),

seguida de las extremidades (23.8%) y el aparato genitourinario (14.8%), similar a los casos pediátricos¹.

Los sarcomas de tejidos blandos primarios de la pared torácica son una enfermedad poco frecuente. Abarcan menos del 10% de todos los casos de sarcomas reportados. La mayoría de las series en la literatura médica son pequeñas, se extienden por décadas y presentan un rango amplio de abordajes terapéuticos³. La mayor parte de los sarcomas de tejidos blandos de tórax son superficiales, no obstante la malignidad tiene un pronóstico favorable. Para obtener el control local es indispensable un margen quirúrgico adecuado; por lo tanto, la toracotomía asociada a cistotomía y transferencia de colgajos puede llegar a ser necesaria. Sólo el 17.9% de los sarcomas se originan en el tronco³.

La clasificación histológica abarca muchas histologías, como angiosarcoma, leiomioma, mesenquimoma, histiocitoma, rabdomiosarcoma, desmoide, sarcoma sinovial y liposarcoma. La clasificación de Stojadinovic, donde casi la mitad (47%) son desmoides, ha llevado a proponer que se consideren como grupo independiente. El 15% corresponde a dermatofibrosarcoma *protuberans*, y el 40% son histologías comunes a extremidades y comparten porcentajes relativamente similares. El histiocitoma fibroso maligno parece ser una entidad particular, no asociado a las características del resto de sarcomas³. Desde el punto de vista histológico, dentro de los rabdomiosarcomas se identifican varios tipos: el embrionario, el botrioides (variante del embrionario), el alveolar (con su variante sólida), el pleomórfico y los subtipos recientemente descritos como el fusocelular y el esclerosante pseudovascular; este último, por sus características inmunohistoquímicas y citogenéticas, parece ser una variante del rabdomiosarcoma embrionario^{4,5}. La distinción de subtipos de rabdomiosarcoma es importante debido a que difieren en su comportamiento biológico⁶.

En todos los subtipos de rabdomiosarcoma, la célula característica es el rabiomioblasto caracterizado por la presencia de un citoplasma amplio, eosinófilo y granular con núcleo excéntrico^{7,8}. Las células pueden ser redondeadas, poligonales o alargadas, estas últimas tienen la forma de raqueta o renacuajo. La diferenciación muscular se puede demostrar con microscopía electrónica o con técnicas



Figura 3 Tomografía de tórax contrastada. Se observa tumor dependiente de pared torácica posterior de hemitórax izquierdo, sin presencia de adenopatías regionales ni derrame pleural.



Figura 4 Tumor dependiente de pared torácica posterior izquierda, con diámetro de 25 cm, así como infiltración a parénquima pulmonar e hilio pulmonar izquierdo.

inmunohistoquímicas. Ultraestructuralmente, el rhabdiosarcoma se caracteriza por la presencia de bandas Z sarcoméricas e inmunohistoquímicamente, por la reactividad para la desmina, actina, mioglobina y Myo D1. La proteína miogénica reguladora Myo D1 y la mioglobina, son los marcadores más específicos de diferenciación muscular estriada^{9,10}.

El rhabdiosarcoma esclerosante es una nueva variante de rhabdiosarcoma caracterizada por una matriz esclerosante hialina y un patrón pseudovasculoso que afecta preferentemente a adultos^{11,12}. Fue descrito por primera vez en el 2000 por Mentzel et al. Este es un tumor con diferenciación mioide, áreas de esclerosis y patrón pseudovasculoso. Forma matriz osteoide o condroide (nunca hueso ni cartílago). En 2004, Vadgama et al. describe el primer caso en niños¹². Al inicio fue denominado rhabdiosarcoma esclerosante pseudovasculoso, posteriormente como rhabdiosarcoma esclerosante en adultos¹³⁻¹⁵. Esta entidad ha sido descrita en base a la publicación de 15 casos a nivel mundial y se caracteriza por afectar preferentemente a adultos. Los estudios moleculares realizados no han detectado los genes de fusión descritos en la forma alveolar. La casuística es pequeña para intentar establecer un comportamiento biológico de esta variante de rhabdiosarcoma. En un trabajo más reciente se ha revisado una serie de 13 casos de esta variante de rhabdiosarcoma descritos en niños¹². En la serie de 7 casos publicados, 3 casos ocurrieron en la región de cabeza y cuello (órbita y base del cráneo, nasofaringe y mandíbula superior izquierda)¹⁵. Los restantes 4 tumores se desarrollaron en tejidos blandos de extremidades y uno dentro de la primera vértebra sacra¹⁴.

Respecto a la inmunohistoquímica, las células tumorales muestran una fuerte y difusa reactividad para Myo D1, miogénica y marcadores específicos de tumores músculo-esqueléticos^{14,15}. Los anticuerpos antidesmina, actina y mioglobina han sido utilizados como marcadores musculares. La mioglobina es un marcador más sensible, pues se presenta sólo en rhabdomioblastos diferenciados. La actina sarcomérica sólo se presenta en rhabdomioblastos bien diferenciados y ha sido descrita ocasionalmente en leiomiomas^{4,16,17}. La desmina es positiva en una pequeña proporción de células y puede haber positividad a CD56^{14,15}.

La genética molecular puede ser de ayuda para el diagnóstico de estos tumores. El rhabdiosarcoma alveolar

puede presentar 2 translocaciones; t(2;13) en más del 50% de los casos y t(1;13) en 22%, mismas que no están presentes en otros tipos de rhabdiosarcoma. Estas translocaciones resultan en la fusión de los genes *PAX* (3 y 7) con el gen *FKHR*, fusión que produce proteínas quiméricas de función alterada y más potente que las normales, afectando el control del crecimiento celular, la apoptosis, la diferenciación y la motilidad. En los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, la presencia de la fusión *PAX3-FKHR* es un factor de pronóstico adverso¹⁶⁻¹⁸.

Los sarcomas del tronco frecuentemente se presentan como una masa indolora y de lento crecimiento, en donde la sintomatología suele ser secundaria a la compresión ejercida por el tumor. Estos sarcomas troncales están asociados con diversos agentes carcinógenos y síndromes hereditarios. Entre los agentes carcinógenos se ha citado a los clorafenoles, al arsénico y a la radiación. Los síndromes genéticos relacionados son: síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma, enfermedad de von Recklinghausen y síndrome de Gardner³.

Diagnóstico

La biopsia es el primer recurso utilizado. Aunque la biopsia con aguja fina es frecuentemente la modalidad de elección para otras masas tumorales, su uso está limitado en los sarcomas, debido a que no proporciona una muestra adecuada para el diagnóstico. Si la biopsia con aguja gruesa es insuficiente o imposible de practicar, el siguiente paso es realizar una biopsia incisional. Para evitar la diseminación durante la biopsia, la disección debe ser por fuera de la cápsula y es imprescindible evitar la formación de hematomas³.

La evaluación radiográfica se utiliza para determinar la extensión de las masas tumorales, y para dar seguimiento a la progresión de la enfermedad. La tomografía y la resonancia magnética son imprescindibles. La tomografía es también útil para determinar la existencia de enfermedad metastásica. La angiografía sólo es requerida cuando existe sospecha de invasión vascular³.

Tratamiento

El tratamiento en este tipo de pacientes es multimodal. Es primordial la resección completa de la lesión con márgenes



Figura 5 Cavidad torácica izquierda posterior a realización de neumonectomía.

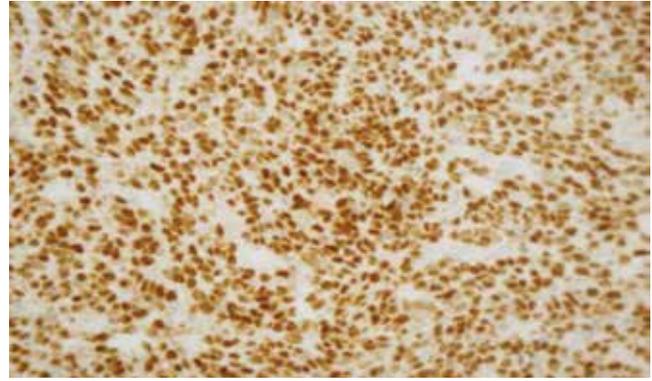


Figura 6 Microfotografía de inmunohistoquímica, donde se observa la reacción intensa a Myo D1.

negativos a tumor de aproximadamente 10 cm^{3,21,22}. La resección en bloque con márgenes amplios, es el tratamiento de elección para todos los sarcomas, incluyendo los troncales. De cualquier modo, en nuestros días, el manejo multidisciplinario es quizá lo más importante. En cirugía de sarcomas troncales se debe considerar la localización, su tamaño, la invasión de estructuras importantes, la necesidad de reconstrucción y la profundidad. La cirugía puede ser radical, compartamental, resección amplia y resección multiestructural^{3,23-15}. La linfadenectomía se realiza cuando existe evidencia clínica o radiográfica de involucramiento ganglionar. Diversos subtipos histológicos se asocian con un incremento en el riesgo de involucramiento ganglionar, sobre todo cuando se trata de sarcoma epiteloide, rabdomiosarcoma, sarcoma de células claras y angiosarcoma³.

Quimioterapia adyuvante: La quimioterapia adyuvante no es considerada estándar. Los pacientes sintomáticos pueden iniciar terapia sistémica, que de acuerdo a la severidad de los síntomas, puede ser en combinación o monoterapia²⁶. La doxorubicina ha sido el fármaco más utilizado en dicho escenario. La inclusión de ifosfamida a los regímenes adyuvantes ha mantenido los resultados en la tasa de periodo libre de enfermedad (PLE); sin embargo, no hay un beneficio contundente en supervivencia general (SG)^{26,27}. Todo lo anterior se documenta en el estudio clásico publicado en 1997 (SMAC, por sus siglas en inglés, *Sarcoma Meta-Analysis Collaboration*), donde se reporta una disminución absoluta del riesgo de recaída a 10 años del 10%; sin embargo, el beneficio absoluto en SG fue de sólo de 4% a 10 años, lo cual no fue estadísticamente significativo^{26,27}. El anterior meta-análisis fue actualizado en el 2008 por O'Connor et al., quien incluyó en el trabajo 4 estudios aleatorizados recientes donde se agrega ifosfamida al esquema basado en antraciclinas y se confirma el beneficio en PLE (HR=0.71; $p=0.0001$), siendo nuevamente imposible demostrar algún beneficio en SG (HR=0.87; $p=0.12$)²⁸⁻³⁰.

Quimioterapia neoadyuvante: Al igual que en el terreno adyuvante, los resultados son controvertidos. Sin embargo, la terapia neoadyuvante en sarcomas de tejidos blandos puede disminuir el volumen tumoral facilitando el éxito de la cirugía conservadora, y podría también erradicar la enfermedad microscópica, además de ser un excelente escenario para valorar la respuesta *in vivo*. Está indicada en

pacientes con tumores voluminosos de etapas II y III, con alto riesgo de recurrencia, para facilitar el procedimiento quirúrgico conservador, sobre todo en histologías quimiosensibles. Esta neoadyuvancia ha demostrado un aumento en la tasa de PLE de aproximadamente 7%. La modalidad a utilizar es preferentemente quimio-radioterapia, con esquemas basados en antraciclinas. Se han realizado ensayos con quimioterapia de inducción seguida de perfusión aislada, aunque habrá que esperar la maduración de sus resultados. Como por ejemplo, el estudio EORTC 62961 (fase III), con 341 pacientes (149 con sarcomas de tejidos blandos de extremidades), donde se valoró un esquema de quimio-radioterapia con etopósido, ifosfamida y adriamicina, administrados con o sin hipertermia local, observándose una tasa de PLE de 70% vs. 57% sobre hipertermia sola²⁶.

Tratamiento en enfermedad metastásica o recurrente

Con respecto al tratamiento de estos pacientes, Verma et al. (2008) documentó que no hay evidencia de que la tasa de respuesta objetiva y la tasa de PLE se traduzca en aumento de SG. Algunos grupos de pacientes se benefician más del manejo paliativo. Los jóvenes (< 40 años), aquellos con un ECOG de 0-1; ausencia de metástasis hepáticas, PLE largo, neoplasias de alto grado o con histología de liposarcoma y sarcoma sinovial^{26,32}. Los pacientes sintomáticos pueden iniciar terapia sistémica, que de acuerdo a la severidad de los síntomas, puede ser en combinación o monoterapia. Mientras que los asintomáticos con enfermedad limitada van a cirugía. Los asintomáticos avanzados pueden ser sólo observados o recibir terapia sistémica. La terapia más utilizada continúa siendo el esquema basado en antraciclinas, en monoterapia o en combinación con ifosfamida, cuyas respuestas varían entre 10% y 46%²⁶.

Entre los fármacos biológicos que se ensayan hoy en día para sarcomas de tejidos blandos están: cixutumumab, imatinib, sunitinib, sorafenib, crizotinib, pazopanib e inhibidores de mTOR²⁶. Existen varios estudios con respecto al manejo de esta clase de pacientes, como ejemplo podríamos citar un estudio fase II donde se utilizó gemcitabina en sarcomas avanzados y metastásicos; donde se observó una tasa de sobrevida media de 15 meses, sobrevida estimada a

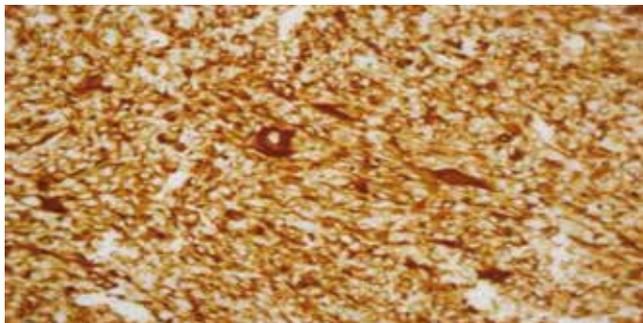


Figura 7 Tinción con inmunohistoquímica, donde se expone reacción intensa a desmina.

un año de 63% y supervivencia media libre de progresión de 13 meses²³.

En México, la terapia con antraciclinas es un recurso básico, ya que en muchos Centros no se realiza hipertermia ni se administra radioterapia; sin embargo, recursos como ifosfamida pueden resultar incosteables para muchos pacientes que reciben atención institucionalizada. La recomendación que se ajusta más a esta situación es el uso de esquemas basados en antraciclinas, en adyuvancia y neoadyuvancia, con apoyo en manejo multidisciplinario, con supervivencia libre de progresión, protocolos de estudio e hipertermia²⁶.

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia se recomienda para el manejo de la enfermedad residual, los márgenes estrechos o positivos. La radioterapia es el tratamiento adyuvante de elección en los sarcomas; sin embargo, en tronco y abdomen ésta llega a considerarse sólo cuando existe un límite negativo pero insuficiente (menor a 1 cm, o margen positivo en donde no se pueda realizar ampliación del margen)³. La radioterapia adyuvante ha demostrado beneficio en SG, y se considera indicación en tumores de alto grado³³⁻³⁵, mayores de 5 cm³⁶, con localización profunda, y en los que se encuentran márgenes cercanos (< 1 cm) o positivos^{35,36}. El uso de radioterapia adyuvante no sustituye a resección completa cuando ésta es posible^{36,37}. Los pacientes con tumores de bajo grado y con margen negativo no requieren adyuvancia³⁸.

La braquiterapia adyuvante se usa sola o en combinación con radioterapia externa. Se recomienda en monoterapia en resecciones completas y tumores de alto grado, siempre y cuando el volumen de tratamiento pueda ser cubierto por el implante. Se usa braquiterapia como sobreimpresión a radioterapia externa cuando no se logra R0, o si existe ulceración de la piel, en sarcomas de bajo grado o en riesgo de contaminación quirúrgica del campo. Las dosis recomendadas en monoterapia son: en LDR, de 45-50Gy/4-6 días, a una tasa de dosis de 0.45Gy/h. Cuando se usa como sobreimpresión a radioterapia externa (45-50Gy), la dosis recomendada es 15-25Gy/2-3 días. La tasa de dosis se puede incrementar³⁹.

En pacientes con tumores > 8 cm de alto grado, se reporta un porcentaje de falla a distancia > 40%, y por este motivo es importante diseñar nuevas estrategias como la quimio-radioterapia preoperatoria. Se han reportado resultados alentadores con quimio-radioterapia bajo esquema MAID

(mesna, adriamicina, ifosfamida y dacarbazina) concomitante con radioterapia, en dosis de 44Gy, seguido de cirugía, y finalmente 3 ciclos más de quimioterapia con el mismo esquema^{36,40-42}.

Los pacientes tratados con radioterapia postoperatoria cursan con más fibrosis y complicaciones tardías, y los tratados con radioterapia preoperatoria tienen mayor riesgo de problemas de cicatrización en la herida. Cada vez hay más evidencia que apoya el uso de la modalidad preoperatoria, pues ha demostrado su impacto en SG y SVCE⁴³.

Asimismo, se recomienda el uso de resonancia magnética contrastada para valorar la respuesta, sobre todo es importante evaluar el edema en T2, ya que en > 60% de los pacientes existen células tumorales en el edema⁴⁴.

Los factores de mal pronóstico incluyen: localización en extremidades, edad de presentación (adultos), estadio clínico avanzado y presencia de la translocación t(2;13)^{16,17}. El factor pronóstico principal para los sarcomas de tejidos blandos de extremidades y tronco es el tipo histológico. El factor pronóstico de control locorregional es el margen negativo y suficiente (considerado al menos 1 cm libre de tumor). Otros factores son los antecedentes de recurrencia locorregional y el tamaño tumoral. Los factores pronósticos para metástasis son: tipo histológico, tamaño y profundidad. Se ha encontrado que la tasa global de supervivencia a 15 años para sarcomas de tejidos blandos de extremidades es de 68.4%, comparada con 59.5% para los troncales, y 50% para los retroperitoneales. El grado tumoral es un factor pronóstico importante, pues la tasa de supervivencia a 12 años es de 92% para sarcomas de bajo grado, 75% para sarcomas de grado intermedio y 43% para sarcomas de alto grado. Otro factor pronóstico importante es el tamaño tumoral, debido a que los tumores < 5 cm tienen una tasa de supervivencia a 12 años del 70%, y los tumores > 5 cm tienen una tasa del 49.5%. La SG de pacientes con una cirugía con márgenes negativos fue del 67% comparada con una del 49% para la cirugía con márgenes positivos³.

La supervivencia que se puede esperar a 5 años en estadio I es de 90%; en estadio II de 70%; en estadio III de 50%, y en estadio IV es de 10% al 20%. El seguimiento de los pacientes se contempla, inicialmente para cada 3 meses dentro de los primeros 2 años, para pasar a cada 6 meses en los siguientes 3 años y una vez al año, a partir del quinto año³.

Conclusiones

Nuestro caso en particular representa el primero reportado en la cavidad torácica izquierda a nivel mundial. El rhabdomyosarcoma esclerosante representa una dificultad para clasificarlo dentro del grupo de los distintos rhabdomyosarcomas, por lo cual se ha tipificado como un nuevo tipo de rhabdomyosarcoma^{20,21}. También podríamos concluir que la quimioterapia adyuvante en sarcomas no es considerada estándar; su aplicación requiere individualizar el caso por parte de un grupo multidisciplinario. Si se inicia la terapia es preferible optar por esquemas basados en antraciclinas y con ifosfamida²⁶. El pronóstico en rhabdomyosarcoma de adultos es peor que en niños, no obstante se ha demostrado que con la implementación de protocolos de tratamientos adoptados de casos pediátricos trasladados a casos en adultos, se podría incrementar la supervivencia en pacientes adultos¹⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

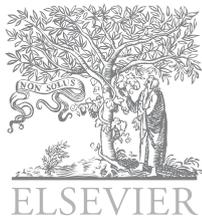
Financiamiento

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

Referencias

- López MA, Barañón I, Ortiz C. Inmunohistoquímica en el diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004;49(3):151-155.
- Agamanolis DP, Dasu S, Krill CE. Tumors of skeletal muscle. *Hum Pathol* 1986;17:778-795.
- Sociedad Mexicana de Oncología. Primer Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Sarcomas de Tejidos Blandos. Sarcomas de pared torácica y abdominal; fibromatosis. *GAMO* 2013;12(Supl 4):12-15.
- McDowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2003;88:354-357.
- Montesco MC, Alaggio R, Ninfa V. Pediatric-type sarcomas in adult patients. *Semin Diag Pathol* 2003;20(4):324-337.
- Stetterfield J. Primary cutaneous epidermotropic alveolar rhabdomyosarcoma with t(2;13) in an elderly woman. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7):938-944.
- Brecher AR, Reyes MM, Kamino H, et al. Congenital primary cutaneous rhabdomyosarcoma in a neonate. *Pediatr Dermatol* 2003;20(4):335-338.
- Parham DM. The molecular biology of childhood rhabdomyosarcoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:39-46.
- Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001;4:506-514.
- Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1150-1157.
- Folpe AL, McKenney JK, Bridge JA, et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults: report of four cases of a hyalinizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1175-1183.
- Sclerosing rhabdomyosarcomas in children and adolescents: a clinicopathologic review of 13 cases from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group and Children's Oncology Group. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:583-594.
- Lamovec J, Volavsek M. Sclerosing rhabdomyosarcoma of the parotid gland in an adult. *Annals of Diagnostic Pathology* 2009;13:334-338.
- Mentzel T, Katenkamp D. Sclerosing, pseudovasculare rhabdomyosarcoma in adults. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of three cases. *Virchows Arch* 2000;436:305-311.
- Folpe AL, McKenney JK, Bridge JA, et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults. Report of four cases of a hyalinizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1175-1183.
- Sebire NJ, Malone M. Myogenin and MyoD1 expression in paediatric rhabdomyosarcomas. *J Clin Pathol* 2003;56:412-416.
- Andrew LF. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: A review and update. *Adv Anat Pathol* 2002;9(3):198-203.
- Mechtersheimer G, Staudter M, Möller P. Expression of the natural killer cell-associated antigens CD56 and CD57 in human neural and striated muscle cells and in their tumors. *Cancer Res* 1991;51:1300-1307.
- Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003;98:571-580.
- Newton Jr WA, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas: pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;76:1073-85.
- Kapadia SB, Barr FG, Parham DM, et al. Skeletal muscle tumors. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *Pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC press; 2002. p. 141-54.
- Cecchetto. Role of Surgery in Localized Abdominal RMS. *Cancer* April 15, 2003/Volume 97/Number 8. P. 1974-1980.
- Okuno. Gemcitabine in Advanced Sarcomas. *Cancer* April 15, 2003/Volume 97 / Number 8. P. 1969-1973.
- Dall'Igna. P-RMS and Hemiscroectomy. *Cancer* April 15, 2003/Volume 97/Number 8. P. 1981-1984.
- Sultan. Comparing Adult and Pediatric Rhabdomyosarcoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973 to 2005: An Analysis of 2,600 Patients. *JCO* volume 27, number 20, July 10 2009.
- Sociedad Mexicana de Oncología. Primer Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Sarcomas de Tejidos Blandos. Tratamiento Sistémico de Sarcomas de Tejidos Blandos; *GAMO* 2013;12(Supl 4):29-33.
- Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;6-350(9092):1647-1654.
- O'Connor JM, Chacón M, Petracci FE, et al. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma (STS): A meta-analysis of published data. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26(Supl 15):10526.
- David R. D'Adamo Appraising the Current Role of Chemotherapy for the Treatment of Sarcoma. *Semin of Oncol* 2011;38(Supl 3):S19-S29.
- Le Cesne, Van Glabbeke M, Woll PJ, et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): Pooled analysis of the two STBSG- EORTC phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26(Supl 20):10525.
- Lindner LH, Schlemmer M, Hohenberger P, et al. First interim report on the randomized EORTC 62961/ESHO-RHT 95 Intergroup Study (phase III) combined with regional hyperthermia (RHT) versus chemotherapy alone in the treatment of high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) in adults. *Journal of Clinical Oncology ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2004(22);14S(Supl 15):9015.
- Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):339-347.
- Sociedad Mexicana de Oncología. Primer Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Sarcomas de Tejidos Blandos. Radioterapia en Sarcomas de Partes Blandas; *GAMO* 2013;12(Supl 4):34-35.
- Koshy M, Rich S. Improved survival with radiation therapy in high grade soft tissue sarcomas of the extremities: A SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1:203-209.
- Jebsen N, Trovik CS. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:4:1196-1203.

36. De Laney T, Kepka L, Goldberg I, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:5:1460-1469.
37. Jebsen N, Oyvind S, Bruland, et al. Five-year results from a Scandinavian Sarcoma Group Study (SSG XIII) of adjuvant chemotherapy combined with accelerated radiotherapy in high risk soft tissue sarcoma of extremities and trunk wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;X:1-8 (In press).
38. Fabrizio P, Scott L. Extremity soft tissue sarcomas selectively treated with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1:227-232.
39. Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of Soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1033-1043.
40. Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al. Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery. *Semin Oncol* 1997;350:1647-1654.
41. Sampath S, Schultheiss T. Preoperative vs. post-operative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: Multi-institucional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):498-505. Kepka L, De Laney T. Results of Radiation Therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:3:852-859.
42. Griffin A, Euler C. Radiation planning comparison for superficial tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):847-856.
43. Dickie C, Parent A. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:4:1119-1124.



CASO CLÍNICO

Necrosis isquémica digital asociada a cáncer de ovario. Caso clínico

Mariana Ortiz-Reyes^a, Ana Isabel Espinosa-Martínez^{a,*}, Dinnaru González-Tolosa^a, Erik Efraín Sosa-Durán^{a,b}, Francisco Mario García-Rodríguez^{a,b}, Onésimo Zaldivar-Reyna^c y Carlos Mancera-Steiner^b

^aFacultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México D.F., México

^bUnidad de Oncología, Hospital Juárez de México, México D.F., México

^cUnidad de Angiología y Cirugía Vasculár, Hospital Juárez de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Síndrome paraneoplásico;
Síndrome de Raynaud;
Cáncer de ovario;
México.

Resumen Las manifestaciones clínicas no relacionadas a la invasión local o compresión por un tumor maligno, han sido ampliamente descritas en la literatura como síndromes paraneoplásicos; la prevalencia de todos los tipos existentes de paraneoplasias, incluyendo la reumatológica es del 8%. La isquemia digital asociada a las neoplasias malignas es un fenómeno inusual que puede ser originada por una vasculitis periférica como el síndrome de Raynaud, el cual está caracterizado por aparición espontánea y rápida progresión de isquemia o necrosis digital, en pacientes mayores de 50 años con poca respuesta al tratamiento y posible mejoría al tratar la neoplasia maligna. El objetivo de presentar este caso es revisar el estado actual del manejo en la literatura médica.

Se presenta el caso de una mujer de 51 años de edad, multipara, posmenopáusica que acude con sintomatología abdominal inespecífica, sangrado transvaginal y aumento del perímetro abdominal asociado a isquemia bilateral del dedo índice, que progresó rápidamente a necrosis. Sus estudios revelaron Ca-125 en 3,160 U/mL, ascitis y tumor de ovario bilateral, por lo cual se llevó a laparotomía con estudio transoperatorio, encontrando ambos ovarios tumorados y carcinomatosis no citorreducible.

El síndrome de Raynaud asociado a cáncer de ovario está brevemente descrito en la literatura médica y debe considerarse el diagnóstico en pacientes con ciertas características, su manejo es difícil y de pobre respuesta.

KEYWORDS

Paraneoplastic syndrome; Raynaud's phenomenon; Ovarian

Digital ischemic necrosis associated with ovarian cancer. Case report

Abstract The clinical manifestations that are not related to the local invasion or compression of a malignant tumor have been widely described in the literature as paraneoplastic syndromes;

* Autor para correspondencia: Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Fuentes N° 17, Colonia Tlalpan Centro, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: (045) 2224021992. Correo electrónico: anaisabel.em1929@gmail.com (Ana Isabel Espinosa-Martínez).

cancer; Mexico.

the prevalence of all the existent paraneoplastic syndromes including the rheumatologic ones is 8%. Digital ischemia associated with malignant neoplasms is an unusual phenomenon and it can be originated by a peripheral vasculitis such as Raynaud's syndrome, which is characterized by sudden onset and rapid progression of ischemia or digital necrosis in patients older than 50 years old with poor response to treatment and amelioration after treating the malign neoplasm. The objective of presenting this case is to review the actual management in the literature.

We report the case of a 51-year-old multipara postmenopausal woman who presented nonspecific abdominal symptoms, vaginal bleeding and abdominal swelling associated with bilateral ischemia of the index fingers with rapid progression to necrosis. Her tests revealed Ca-125 of 3,160 U/mL, ascites and a bilateral ovarian tumor; therefore she was taken to a laparotomy with transoperative study that led to the diagnosis of ovarian cancer with unresectable peritoneal carcinomatosis.

The Raynaud's syndrome associated with ovarian cancer has been briefly described in the literature and it must be considered as a diagnosis in patients with certain characteristics, it has a difficult management and a poor response to treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Desde 1865, fecha en que Armand Trousseau, médico francés, describió por primera vez la tromboflebitis *migrans*¹, se tiene conocimiento de la existencia de diferentes síndromes inherentes al cáncer, que no están directamente relacionados con la invasión del tumor o su metástasis, a estos se les denominó síndromes paraneoplásicos. En la actualidad, alrededor del 8% de los pacientes que presenta algún tipo de cáncer manifiesta un síndrome paraneoplásico de alguno de los siguientes tipos: reumatológico, hematológico, neurológico, dermatológico o endocrinológico².

La isquemia digital asociada a neoplasia fue reportada por primera vez en 1866 por Fagge y Payne Smith, quienes publicaron el caso de una mujer joven que presentó isquemia distal de los dedos acompañada de dolor y coloración azul; la necropsia reveló una tumoración que infiltraba el primer nervio dorsal del tronco simpático, por lo tanto se descartó como una verdadera paraneoplasia al ser una consecuencia directa de la enfermedad maligna¹. Dieciocho años más tarde, O'Connor asoció la gangrena digital al cáncer de mama^{1,3,4}. A partir de éstos y algunos otros reportes de caso en los que existía la asociación isquemia digital-neoplasia, se comenzó a investigar la patogénesis de este fenómeno como una paraneoplasia. Años más tarde, esta manifestación se relacionó con el fenómeno de Raynaud, descrito en 1862 por Maurice Raynaud^{1,5,6}. Este fenómeno puede ser primario, cuando está causado por afección propia del tejido conectivo, o secundario a fármacos o neoplasias^{5,6}. La importancia de conocer más acerca de esta presentación paraneoplásica radica en que en todo paciente que presente isquemia o necrosis distal de los dedos, que no tenga manifestaciones ni antecedentes de enfermedad reumatológica, se debe pensar en cáncer como una posible causa.

Presentación del caso

Mujer de 51 años de edad, multipara posmenopáusica sin antecedentes de importancia, que acude con dolor abdominal

tipo cólico mal localizado de 5 meses de evolución y sangrado transvaginal anormal, a su ingreso presenta dolor tipo ardoroso en el dedo índice de ambas manos que progresó rápidamente a necrosis (fig. 1), así como isquemia en ambos pies (fig. 2). A la exploración física se encontró abdomen globoso secundario a ascitis y una masa anexial izquierda infraumbilical de aproximadamente 18 cm, móvil y dolorosa a la palpación profunda. El ultrasonido pélvico reveló una masa pélvico-abdominal con áreas sólidas y quísticas en su interior y líquido libre en el abdomen. Durante la laparotomía exploratoria se observó una tumoración de 20 x 20 cm (fig. 3), dependiente de anexo izquierdo y una tumoración de 8 x 4 cm, adjunta a anexo derecho, así como 3 L de ascitis, implantes mayores de 2 cm en pelvis, abdomen y omento que no permitieron la citorreducción. Se le realizó una ooforectomía bilateral, en el posquirúrgico la necrosis isquémica digital se limitó a la primera falange y remitió la isquemia en ambos pies.

Discusión

El fenómeno de Raynaud es un fenómeno paroxístico que consta de 3 fases: isquémica, caracterizada por vasoconstricción de las arterias y arteriolas digitales y *shunts* arteriovenosos; hiperémica, que consiste en el retorno espontáneo del flujo normal y que se presenta como una coloración roja de las manos, y la regresión o retorno completo a la normalidad^{5,6}. La presentación clínica del fenómeno de Raynaud primario, se relaciona con la exposición al frío o estrés y se caracteriza por su presentación en mujeres jóvenes, sin evolución a necrosis y con respuesta al tratamiento convencional (calcio antagonistas, antagonistas de alfa-adrenorreceptores, prostaglandinas, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina)⁶; cuando exista una presentación diferente: en personas mayores de 50 años y sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad reumatológica, de inicio súbito, evolución rápida a necrosis y falta de respuesta al tratamiento, es importante descartar



Figura 1 A), B) Se muestra la evolución de isquemia a necrosis en ambos dedos índices.

una neoplasia, ya que se puede tratar de la primera manifestación de un cáncer oculto^{3,5,7,8}. Por otro lado, cuando se presente en personas con diagnóstico confirmado de cáncer es importante iniciar el tratamiento contra la enfermedad maligna lo más pronto posible, pues es la única manera de lograr mejoría o limitación de la paraneoplasia^{1,3,4,5,9}.

El fenómeno de Raynaud paraneoplásico es una manifestación rara que se presenta generalmente en etapas avanzadas de diferentes tipos de cáncer, entre los que se encuentran: pulmón, ovario, mama, linfomas, leucemia y mieloma múltiple^{1,3,7,10}. Hablando específicamente de cáncer de ovario, se encuentran pocos casos reportados; en la búsqueda bibliográfica realizada a través de PubMed por medio de los términos “Digital ischemia AND ovarian cancer” y “Raynaud’s phenomenon AND ovarian cancer”, sólo aparece el reporte de 8 casos.

Las teorías propuestas para explicar los síndromes paraneoplásicos vasculares, incluyen un aumento en la producción de autoanticuerpos secundario a un incremento del *turnover* celular, así como la liberación de factores angiogénicos y citocinas que causan daño endotelial, incremento de la permeabilidad, inflamación y fibrosis vascular^{3,7}. En la génesis del fenómeno de Raynaud primario o secundario, se propone la participación de diferentes mecanismos como hiperactividad de los adrenorreceptores alfa-2 en las células del músculo liso que aumenta la vasoconstricción, el incremento de la producción de endotelina-1 y la hiperactividad de la tirosin cinasa por las células endoteliales, así como la pérdida de fibras nerviosas que inervan los capilares y la consiguiente disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras como neuropéptidos (sustancia P, neurocinina A, neuropéptido Y, péptido vasointestinal y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina)^{5,6}.

La realización de anticuerpos antinucleares y antígenos nucleares extractables tiene un uso limitado en el diagnóstico de fenómeno de Raynaud paraneoplásico, sin embargo su negatividad puede estar estrechamente relacionada a una neoplasia¹¹. La capilaroscopia normal es útil para la confirmación del diagnóstico⁶. A pesar de la utilidad de estas pruebas, en los escenarios en los que no sea posible realizarlas, la presentación clínica característica de paraneoplasia o el diagnóstico previo de cáncer pueden ser suficientes para la toma de decisiones relacionadas con la búsqueda de neoplasia de base o las conductas terapéuticas encaminadas a tratar la enfermedad y por consiguiente, limitar la paraneoplasia.

Con lo anterior podemos determinar que la necrosis digital de la paciente del caso reportado es resultado de un fenómeno de Raynaud paraneoplásico, ya que la evolución entre el primer síntoma: dolor de tipo ardoroso y el establecimiento de la necrosis se llevó a cabo en un lapso de aproximadamente 12 días, no presentó respuesta al tratamiento, es mayor de 50 años y quizá lo más importante, al momento de la presentación de los síntomas existía una alta sospecha de cáncer de ovario. Además, el fenómeno se limitó posterior a la cirugía y el diagnóstico de adenocarcinoma de ovario fue confirmado mediante biopsia.

Conclusión

La presentación de isquemia digital puede ser la manifestación paraneoplásica de un cáncer avanzado que sólo respondería al tratamiento de la enfermedad de base, por lo tanto ante cualquier sospecha clínica se deben hacer búsquedas exhaustivas de malignidad o bien iniciar tratamiento inmediato si existe un diagnóstico previo de cáncer.



Figura 2 Se observa la isquemia bilateral en ambos pies.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Hawley P, Johnston A, Rankin J. Association between Digital Ischaemia and Malignant Disease. *Brit Med J* 1967;3:208-212.
2. Pelosof L, Gerber D. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838-854.
3. Ju Park H, Ranganathan P. Neoplastic and Paraneoplastic Vasculitis, Vasculopathy and Hypercoagulability. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2011;37(4):593-606
4. Onitilo A, Demos-Bertrand J, Depke J, et al. Digital Ischemia as a Paraneoplastic Consequence of Squamous Cell Lung Carcinoma. *WMJ* 2012;111(3):138-141.
5. Bouzaiene H, Chemlali M, Triki A, et al. Syndrome De Raynaud Paraneoplastique: A Propos D'un Cas. *JDMS* 2013;3(6):01-03.



Figura 3 Tumoración de 20 x 20 cm hallada durante la laparotomía exploratoria.

6. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74:e1-e8.
7. Racanelli V, Prete M, Minoia C, et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmunity Reviews* 2008;7(5):352-358.
8. Rivero M, Noga A, Vila D, et al. Raynaud y síndrome paraneoplásico. *Revista Argentina de Reumatología* 2008;19(3):35-36.
9. Robati S, Madhavan RK, Gajjar K. Paraneoplastic vasculitis with digital necrosis: a rare presentation of advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:813-814.
10. Raimondo L, Cella C, Moretto R, et al. Digital Ischemia in Patients with Solid Tumors: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cancer Therapy* 2011;2:281-284.
11. Rugiené R, Dadoniené J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumors. *Clin Rheumatol* 2011;30:373-380.
12. Pronk W, Baars J, De Jong P, et al. Paraneoplastic Raynaud's Phenomenon- Good Palliation After a Multidisciplinary Approach. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010;39(4):779-783.
13. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Pérez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic Vasculitis in Patients with Solid Tumors: Report of 15 Cases. *Journal of Rheumatology* 2008;35(2):294-304.



CASO CLÍNICO

Factores asociados a complicaciones médico-quirúrgicas poscateterización venosa central en pacientes oncológicos. A propósito de un caso

Fabio José Luis Rico-Morlán^{a,*}, José Mario de la Garza-Navarro^b, Rosalba Barra-Martínez^c, Roberto Fidel García-Millán^d y Rocío Yunuen Santiago-Vázquez^e

^a Especialidad en Cirugía Oncológica, División de Cirugía, Hospital General Regional N° 251, IMSS, México D.F., México

^b Especialidad en Cirugía Oncológica, Jefatura del Servicio de Cirugía, Unidad de Oncología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^c Especialidad en Cirugía Oncológica, Unidad de Oncología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^d Especialidad en Cirugía Oncológica, Centro Estatal Oncológico ISSEMYM, México D.F., México

^e Servicio de Anestesiología, Hospital General Regional N° 251, IMSS, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Catéter venoso central;
Complicaciones;
México.

Resumen Los tratamientos médicos y quirúrgicos que se aplican en pacientes oncológicos originan la necesidad de contar con un acceso venoso central, sin embargo la etapa clínica e historia natural de las neoplasias, ha conllevado a un aumento de las complicaciones asociadas a la colocación de los accesos venosos centrales, que van desde un 9% hasta un 19%. El objetivo del presente artículo es describir un caso de un paciente con perforación de la vena subclavia secundaria a la colocación de un catéter venoso central, así como hacer una revisión de la literatura médica con las recomendaciones actuales de prevención para evitar las complicaciones.

Se presenta paciente femenina de 71 años de edad, cursando su quinto día de postoperatorio de LAPE y gastrectomía total con anastomosis esófago-yeyuno; presenta datos de fuga anastomótica, por lo cual ingresó a la Unidad para manejo conservador, se realizó colocación de catéter central en quirófano, vía subclavia izquierda sin complicaciones aparentes. En el postoperatorio inmediato presentó datos de derrame pleural izquierdo, por lo cual se coloca sonda endopleural izquierda drenado inicial 800 mL, con gasto horario de 150 mL durante las siguientes 2 horas. Se realiza exploración quirúrgica, identificando lesión a nivel de pared anterior de vena subclavia con sangrado activo; se realiza reparación, pasa a UCI y fallece por falla orgánica múltiple. El reporte de la autopsia concluyó: metástasis en pleuras viscerales y pared de vasos subclavios.

Es necesario contar con vías de acceso central para el manejo óptimo de los pacientes oncológicos, se insiste en que la colocación de un catéter central no se puede manejar como un procedimiento menor, debido a la alta morbi-mortalidad que se presenta en los casos que no se identifiquen los riesgos y las complicaciones.

* Autor para correspondencia: Hospital General Regional N° 251, IMSS, Metepec, Méx., México. Teléfono: (722) 217 0733. Correo electrónico: fabiorico@hotmail.com (Fabio José Luis Rico-Morlán).

KEYWORDS

Central venous catheter;
Complications;
Mexico.

Factors associated with medical-surgical complications post central venous catheterization in patients with cancer. A purpose of a case

Abstract The medical and surgical treatments that are applied in cancer patients originate the need for central venous access, however the clinical stage and natural history of neoplasms, has led to an increase in complications associated with placement of venous access plants, ranging from 9% to 19%. The objective is to describe a case of a patient with subclavian vein perforation secondary to placement of a central venous catheter, a review of the literature with current recommendations for prevention to avoid complications.

A 71-year-old female, attending his fifth day after the operation of LAPE and total gastrectomy reconstruction esophagus jejunum anastomosis in the postoperative anastomotic leak data, Unit admission for conservative management, catheter placement was performed central operating room, via the left subclavian without apparent complications. In the data presented postoperative pleural effusion, left endopleural probe is placed initial drained 800 mL and 150 mL spending hours over the next 2 hours. Surgical exploration was performed, identifying the level of injury to the anterior wall of subclavian vein with active bleeding, repair is done, go to UCA, dies of multiple organ failure. Autopsy report: Metastasis in visceral pleura, and wall subclavian vessels.

It is still a need for central access pathways for optimal management of cancer patients thus emphasizes that the process of placing a central catheter cannot be handled as a minor procedure due to the high morbidity and mortality that presented in the cases that does not identify the risks and possible complications of this type of invasive procedure.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La radicalidad de los tratamientos médicos, quirúrgicos y radioterapéuticos para el manejo de los padecimientos oncológicos, la fisiopatología de las neoplasias con una afectación sistémica, así como las largas estancias hospitalarias de este tipo de pacientes, originan la necesidad de contar con un acceso venoso central, temporal y de fácil manejo, no sólo para su uso anestésico transoperatorio, sino además en el manejo posquirúrgico inmediato, mediato y tardío, así como en el manejo ambulatorio de este tipo de pacientes.

Sin embargo, la histología, la localización anatómica, la biología celular, la etapa clínica y la historia natural de las neoplasias, así como los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes (quimioterapia, radioterapia y cirugía), han conllevado a un aumento en el tipo, la naturaleza y el tiempo de presentación de las complicaciones asociadas a la colocación de los accesos venosos centrales, en particular el acceso venoso subclavio.

Actualmente, se reconocen en la literatura médica 14 indicaciones para la cateterización venosa central, las cuales se engloban en 4 grandes grupos que se encierran de acuerdo a la utilidad de la misma¹:

- A. Monitorización hemodinámica:
 - Medición de la presión venosa central.
 - Instalación de catéter en arteria pulmonar.
- B. Acceso vascular:
 - Malos accesos venosos periféricos.
 - Requerimientos de múltiples infusiones en forma simultánea.

- C. Administración de sustancias vasoactivas o tóxicos irritantes:

Drogas vasoactivas: adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, isoproterenol, nitroprusiato, nitroglicerina, amrinona, milrinona, aminofilina y otras.

Antibióticos: altas dosis y por tiempo prolongado.

Nutrición parenteral total y sustancias vasoactivas.

Quimioterapia.

- D. Procedimientos radiológicos y terapéuticos:

Procedimientos dialíticos.

Instalación de marcapasos.

Instalación en filtro de vena cava inferior.

Acceso a vena cava inferior y suprahepáticas (TIPS).

Circulación extracorpórea.

El objetivo del presente artículo es describir el caso de un paciente con lesión venosa subclavia, posterior a la colocación de acceso venoso central tratado quirúrgicamente. Se revisan los factores asociados a complicaciones poscolocación del acceso venoso subclavio, de acuerdo a los reportes de la literatura médica a nivel mundial. Se presenta el caso de un paciente con cáncer gástrico atendido en la Unidad de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico. Analizamos la literatura médica mundial publicada usando la base de datos de MEDLINE y PubMed.

Presentación del caso

Mujer de 71 años de edad, ama de casa, proveniente de nivel sociocultural medio, antecedentes oncológicos negados, antecedente de alcoholismo y tabaquismo crónico, sin ningún otro de importancia para la patología. El padecimiento actual lo refiere 3 meses previos a su ingreso al presentar plenitud abdominal, así como pérdida de peso de 10 Kg en el mismo lapso de tiempo; acude con facultativo quien somete a la paciente a LAPE y gastrectomía total con anastomosis esófago-yeyuno (fig. 1); el reporte de histopatología concluye: adenocarcinoma poco diferenciado invasor de la curvatura menor del estómago. En la evolución postoperatoria presenta datos de fuga anastomótica, por lo cual es enviada a la Unidad para continuar con manejo.

A la exploración física presenta ECOG 1, cabeza y cuello sin alteraciones, cardiopulmonar normal, abdomen plano, con presencia de drenaje tipo Saratoga con gasto de material yeyunal, dolor a la palpación media y profunda, sin datos de irritación peritoneal, signo de Blumberg negativo, peristalsis disminuida, resto sin alteraciones. Se solicitaron estudios de laboratorio, así como radiografía de tórax, los cuales se reportaron dentro de límites normales; la tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica sin datos de colección intraabdominal, así como ausencia de enfermedad metastásica ganglionar o hepática.

El paciente se programó para colocación de catéter central en quirófano. Se realiza colocación de catéter vía subclavia izquierda con técnica de Seldinger, sin complicaciones aparentes; se realizó radiografía de tórax de control con evidencia de borramiento de seno costo diafragmático izquierdo (fig. 2). En el postoperatorio inmediato presentó datos de dificultad ventilatoria con evidencia clínica de síndrome de derrame pleural izquierdo, ameritando colocación de sonda endopleural izquierda drenando en forma inicial 800 mL de sangre fresca, se decidió vigilancia estrecha, presentando gasto horario de 150 mL durante las siguientes 2 horas, por lo cual se decide realizar exploración quirúrgica. Se lleva a cabo esternotomía media con extensión subcostal a nivel de segundo espacio, identificando

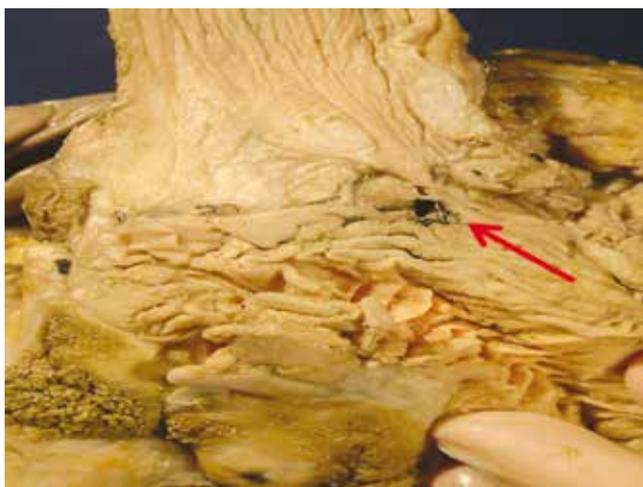


Figura 1 Preparación patológica de anastomosis esófago-yeyuno con área de probable fuga anastomótica (flecha).

lesión a nivel de pared anterior de arteria subclavia con sangrado activo (fig. 3), se realiza arteriorrafia con hemostasia óptima. El paciente pasa a UCI presentando datos de coagulopatía, donde evoluciona a falla orgánica múltiple y posteriormente, fallece.

Se efectuó autopsia con reporte definitivo de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado en la curvatura menor del estómago con metástasis en ganglios linfáticos cervicales, preaórticos y postaórticos, carcinomatosis peritoneal y metástasis en pleuras viscerales y pared de vasos subclavios (figs. 4, 5 y 6).

Discusión

Dependiendo del tipo, grado y rapidez de presentación de las complicaciones que se pueden producir posteriores a la colocación de los accesos venosos centrales, será la posibilidad del éxito en la resolución de las mismas, por ende entre más tiempo pase en que se presente la complicación y la adecuada resolución de la misma, mayor será la incidencia de morbi-mortalidad, la cual puede llegar en los casos más graves hasta un 19%^{2,3}.

La incidencia de complicaciones posteriores a la colocación de accesos venosos depende en primer término del sitio de la colocación del mismo, existiendo una diferencia significativa en la colocación de los mismos, ya sea a nivel subclavio, yugular, femoral; como lo menciona Kusminsky³ en su publicación, el sitio de mayor posibilidad de presentar complicaciones en la colocación de catéteres es a nivel femoral, con una incidencia de hasta un 19%⁴, a diferencia de la colocación a nivel subclavio donde la incidencia baja drásticamente hasta un 5%⁵.

Otro de los factores determinantes en la posibilidad de complicaciones es la urgencia de la colocación del mismo, presentándose una incidencia mayor en casos de urgencia médica de hasta un 15%, comparada con los casos de cirugía programada donde se presenta complicaciones hasta un 2%, como lo menciona Dellinger⁶.

La mayor parte de los casos en que se realiza la cateterización venosa central sin la utilización de guía ultrasonográfica (como en el caso del presente artículo), beneficia al disminuir en forma drástica la posibilidad de presentar complicaciones en este sentido, como lo menciona Domino⁷,

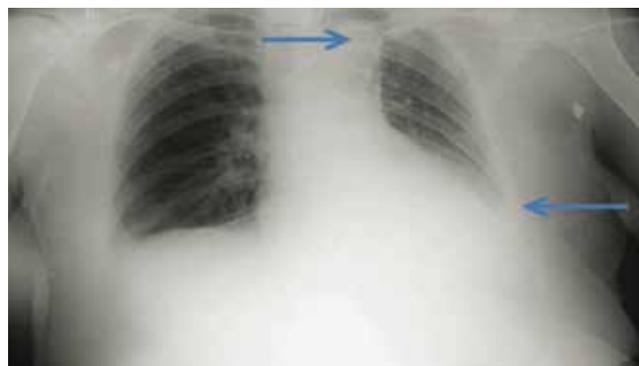


Figura 2 Radiografía de tórax con borramiento de seno costo frénico y costo diafragmático izquierdo (flecha inferior); se observa catéter subclavio izquierdo (flecha superior).

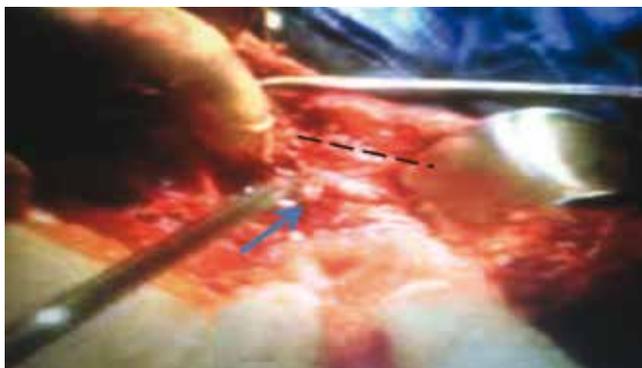


Figura 3 Imagen transquirúrgica del abordaje torácico anterior (línea punteada), señalando la lesión vascular subclavia y segmento clavicular (flecha).



Figura 4 Imagen patológica donde se muestra disección de trayectos vasculares mayores y área de sutura a nivel de vaso subclavio izquierdo (flecha).

existe una diferencia que va desde un 2% con la utilización de guía por ultrasonido vs. un 15% sin la utilización de este apoyo tecnológico para la presentación de complicaciones⁸⁻¹⁰.

En general, podemos hablar que existen 2 tipos de complicaciones en relación a la colocación de los accesos venosos centrales^{3,7,11}:

1. Complicaciones durante la inserción (30%):
 - Neumotórax:
 - Inmediato (1%-1.5%).
 - Tardío (0.5%-6%).
 - Hemotórax (1%).
 - Perforación de vasos subclavios (0.1%-1%).
 - Mortalidad de 20%-40%.
 - Hematoma en pared torácica (5%)
2. Complicaciones sistémicas (1%):
 - Falla cardíaca (0.5%).
 - Arritmias (1.5%).
 - Enfermedad vascular cerebral (1.7%).
 - Quilotórax (0.5%).

Como se puede apreciar existen múltiples factores asociados con la presencia de complicaciones posteriores a la colocación de accesos venosos centrales, los cuales se pueden asociar en factores modificables y no modificables, siendo los primeros aquellos sobre los cuales puede el médico intervenir directamente para disminuir en un máximo este tipo de complicaciones. Los más citados en la literatura los siguientes^{1,12,13}:

1. Sitio de abordaje (5% vs. 19%).
2. Experiencia (30% vs. 50%).
3. Número de intentos (2 vs. 6).
4. Índice de masa corporal (< 30 o > 20).
5. Cateterización previa.
6. Deshidratación severa, hipovolemia.
7. Coagulopatía, heparinización.
8. Uso de guía ultrasonográfica.

Factores no modificables y/o alto riesgo:

1. Índice de masa corporal (< 30 o > 20).
2. Uso de radioterapia en sitio de aplicación.
3. Enfermedad oncológica metastásica.
4. Pacientes pediátricos.

Acorde al análisis de la información recopilada en la literatura médica mundial, se emiten las siguientes recomendaciones prácticas para evitar y/o prevenir al máximo la incidencia de complicaciones respecto a la colocación de catéteres de acceso venoso central¹⁴⁻¹⁶, éstas se enumeran de la siguiente manera:

1. Conocer y pensar en la posibilidad de presentación de las complicaciones durante la colocación de los accesos venosos centrales, dar una inmediata y óptima resolución a las mismas.
2. En caso de pacientes que no requieran el acceso venoso de urgencia y/o pueda ser colocado en las óptimas condiciones, su implantación deberá realizarse en la sala de quirófano.
3. Selección adecuada del tipo de catéter de acuerdo a las características morfológicas y antropométricas de cada paciente en su caso.
4. Tener el conocimiento adecuado de la técnica óptima para la colocación del acceso venoso central acorde al sitio del abordaje, por ejemplo, subclavio técnica Seldinger; no realizar más de 3 intentos fallidos por sitio de aplicación.
5. Uso de guía ultrasonográfica en caso de pacientes de alto riesgo de complicaciones y/o en caso de disposición de equipamiento preferiblemente en todos los casos.
6. Medición y toma inmediata de presión venosa central, ya sea con técnica estándar o con mecanismos digitales, en caso de pacientes monitorizados evaluar datos de alteraciones en el ritmo cardíaco.
7. Realización de radiografía de tórax de control inmediatamente posterior a la colocación del acceso venoso, y revisión minuciosa de la misma por médico que llevó a cabo la colocación del mismo.
8. En caso de colocación por médicos en formación, supervisión estricta de la técnica de aplicación del catéter por médico con experiencia y capacidad resolutoria de las complicaciones.
9. Remoción del catéter en forma inmediata al término de su función y su envío a cultivo.



Figura 5 Acercamiento de sutura y perforación de vena subclavia izquierda (flecha).

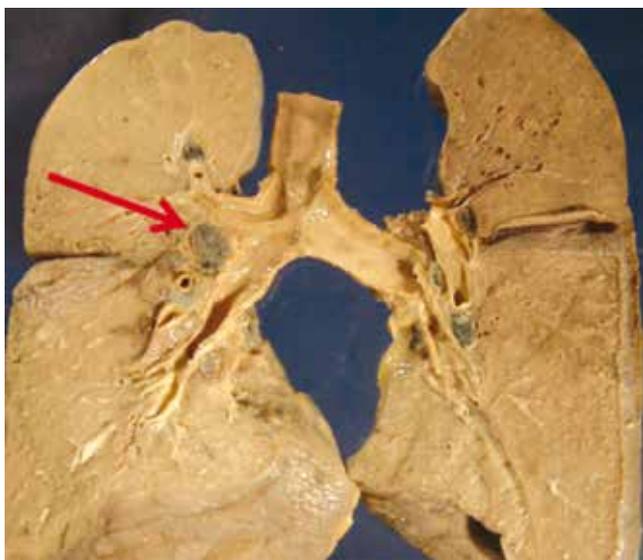


Figura 6 Imagen patológica de metástasis pulmonar y ganglios paratraqueales (flecha).

Conclusión

A pesar de que se han presentando avances tecnológicos respecto al diagnóstico y abordaje terapéuticos de las enfermedades oncológicas, es un hecho innegable que aún es necesario contar con vías de acceso central para el manejo adecuado de este tipo de pacientes, por lo cual se insiste en que a pesar de ser un procedimiento que en la mayor parte de los centros hospitalarios se delega a los médicos en formación, no se puede manejar como un procedimiento menor debido a la alta morbi-mortalidad que se puede llegar a presentar, en aquellos casos que no se logre identificar los riesgos y las posibles complicaciones de estos tipos de procedimientos invasivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Consultado en septiembre de 2014. <http://escuela.med.puc.cl/deptos/intensivo/librointensivo/capitulos/cap13.pdf>
2. Merrer J, De Jonghe B, Lefrant JY, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-707.
3. Kusminsky RE. Complications of Central Venous Catheterization. *J Am Coll Surg* 2007;204(4).
4. Sreeram S, Lumsden AB, Miller JS, et al. Retroperitoneal hematoma following femoral arterial catheterization: a serious and often fatal complication. *Am Surg* 1993;59:94-98.
5. Sznajder JL, Fabio RZ, Bitterman H, et al. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Int Med* 1986;146:259-261.
6. Dellinger P. Concise Definitive Review. Central venous catheterization. *Crit Care Med* 2007;35(5).
7. Domino KB. Central Catheter Injuries and Liability. *Anesthesiology* 2004;100(6).
8. Troianos CA, Jobes DR, Ellison N. Ultrasound-guided cannulation of the internal jugular vein: A prospective, randomized study. *Anesth Analg* 1991;72:823-826.
9. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein: A prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation* 1993;87:1557-1562.
10. Randolph AG, Cook DJ, González CA, et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996;24:2053-2058.
11. Lefrant JY, Muller L, de la Coussaye JE, et al. Risk factors of failure and immediate complication of subclavian vein catheterization in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1036-1041.
12. Mcgee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-1133.
13. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14.
14. Fortune JB, Feustel P. Effect of patient position on size and location of the subclavian vein for percutaneous puncture. *Arch Surg* 2003;138:996-1000.

15. Collini A, Nepi S, Ruggieri G, et al. Massive hemothorax after removal of subclavian vein catheter: a very unusual complication. *Crit Care Med* 2002;30:697-698.
16. Fratino G, Mazzola C, Buffa P, et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:317-324.