

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 14, NÚM. 5, SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2015

ISSN: 1665-9201

INDEXADA EN SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Metilación del ADN en el mieloma múltiple

ARTÍCULOS ORIGINALES

El cáncer gástrico en una institución de tercer nivel: correlación endoscópica, por tomografía computarizada e histopatológica del cáncer gástrico en el Hospital Central Militar

Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México

Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT

Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Radioterapia en mielofibrosis ganglionar refractaria a la terapia dirigida

Prevención, epigenética y cuidados paliativos

Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR)

CASOS CLÍNICOS

Tuberculosis genital-peritoneal, la simuladora de cáncer de ovario. Reporte de un caso

Sarcoma pleomórfico indiferenciado renal primario: reporte de caso y revisión de la literatura



www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

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

Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dircio

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,
México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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.
Insurgentes Sur, 1388, piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Delegación Benito Juárez, México,
D.F. Tel. +52 55 5524 4920

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología.
Publicado por Masson Doyma México S.A.

Impreso en México.

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 páncreas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUEJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCIA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma, Insurgentes Sur, 1388, piso 8, Colonia Actipan, Delegación Benito Juárez, CP 03230, tel. 5224 4920, www.elsevier.es/gamo. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza, 100, Colonia Zacahuizco, Delegación Benito Juárez, CP 03550, México D.F., con un tiraje de 1,000 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Suscripción anual en México: \$1,350.00. Para otros países: US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan, 59-PI, Colonia Roma Sur, CP 06760, México, D.F. Tels. +52 55 5574 1454 y +52 55 5574 0706, fax: +52 55 5584 1273.

Listada o indexada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOED (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas), LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud, Periódica-UNAM y Scopus).

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

- DNA methylation in multiple myeloma 229
Pavel Romero-Espinoza et al.

ORIGINAL ARTICLES

- Gastric cancer in a tertiary health care institution: Endoscopy, computed tomography and histopathology correlation in the Hospital Central Militar 231
Gaspar Alberto Motta-Ramírez et al.
- Impact of obesity on survival and relapse prognosis in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in México State 242
Norma Araceli López Facundo et al.
- Cost-Effectiveness Analysis of Panitumumab+ FOLFOX in RAS-WT mCRC 250
Juan Jesús Vargas Valencia et al.
- Prognostic factors of recurrence and survival in gastrointestinal stroma tumours. Experience of the Oncology Hospital, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social 259
Rafael Medrano Guzmán et al.

REVIEW ARTICLES

- Radiotherapy in myelofibrosis with lymph node involvement and refractory to targeted therapy 268
Abril Antonia Quézada-Bautista et al.
- Prevention, epigenetics and palliative care 273
Abraham Sánchez López et al.
- Hormonal receptor positive breast cancer: Adjuvant treatment, first line in metastatic cancer and new strategies (mTOR inhibition) 277
Iván Romarico González Espinoza et al.

Contenido

EDITORIAL

- Metilación del ADN en el mieloma múltiple 229
Pavel Romero-Espinoza et al.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- El cáncer gástrico en una institución de tercer nivel: correlación endoscópica, por tomografía computarizada e histopatológica del cáncer gástrico en el Hospital Central Militar 231
Gaspar Alberto Motta-Ramírez et al.
- Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México 242
Norma Araceli López Facundo et al.
- Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT 250
Juan Jesús Vargas Valencia et al.
- Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social 259
Rafael Medrano Guzmán et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Radioterapia en mielofibrosis ganglionar refractaria a la terapia dirigida 268
Abril Antonia Quézada-Bautista et al.
- Prevención, epigenética y cuidados paliativos 273
Abraham Sánchez López et al.
- Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR) 277
Iván Romarico González Espinoza et al.

Contents

CLINICAL CASES

Genital-peritoneal tuberculosis, the great mimic in ovarian cancer. A case report 293

Mercedes del Pilar Álvarez-Goris et al.

Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the kidney: a case report and literature review 297

Milagros Abad-Licham et al.

Contenido

CASOS CLÍNICOS

Tuberculosis genital-peritoneal, la simuladora de cáncer de ovario. Reporte de un caso 293

Mercedes del Pilar Álvarez-Goris et al.

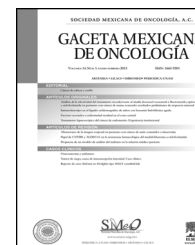
Sarcoma pleomórfico indiferenciado renal primario: reporte de caso y revisión de la literatura 297

Milagros Abad-Licham et al.



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

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

Metilación del ADN en el mieloma múltiple

DNA methylation in multiple myeloma



Introducción

La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación y modificación de la expresión génica^{1,2}. En el genoma humano se presenta como un evento fisiológico normal durante el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la inactivación del cromosoma X, el proceso de impronta genómica, etc., o como un suceso anormal que permite el desarrollo de una neoplasia^{1,2}. Aunque los detalles precisos del mecanismo de metilación aún son estudiados de forma exhaustiva, el proceso general es bien conocido y ocurre por la adición enzimática (ADN metiltransferasas) de un grupo metilo al carbono 5 de una citosina (5-metilcitosina, 5mC) que precede a una guanina en la secuencia de nucleótidos del ADN (dinucleótido CG) durante el proceso de replicación del ADN; de este modo se mantiene la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN^{1,2}. Esta metilación *de novo* se vuelve estable y se hereda como un patrón de metilación clonal¹.

El genoma humano presenta regiones de ~1 kb ricas en dinucleótidos CG, llamadas islas CpG^{1,2}. En general, las islas CpG se localizan entre la región promotora y el sitio de inicio de transcripción de un gen; el 50-60% de nuestros genes tienen regiones promotoras ricas en islas CpG. Cuando dichas regiones se encuentran hipermetiladas se presenta una disminución o supresión absoluta de la expresión del gen en cuestión^{1,2}.

La metilación del ADN es el proceso epigenético más frecuentemente observado y posiblemente más estudiado en el cáncer. Actúa modificando la expresión génica y por ende la función de genes constitutivos, incluyendo oncogenes y genes supresores de tumores²⁻⁴. El estudio de los perfiles de metilación del ADN en genes relacionados con cáncer se ha convertido en un biomarcador diana utilizado en el diagnóstico temprano, respuesta al tratamiento, pronóstico y progresión del cáncer²⁻⁴. Se han demostrado patrones específicos de hipermetilación de las regiones promotoras de ciertos genes en pacientes y líneas celulares de algunos tipos de cáncer, entre los que se encuentra el mieloma múltiple (MM)²⁻⁵.

Patrones de metilación en el mieloma múltiple

En el MM, la transformación maligna de células plasmáticas normales obedece a mecanismos como: metilación aberrante del ADN, anomalías cromosómicas, alteraciones génicas y expresión anormal de micro-ARN que permiten la aparición y/o progresión de la enfermedad^{1,3-5}. Aún no está claro cuál de estos mecanismos realmente desencadena esta transformación; sin embargo, la metilación del ADN, manifestada como hipermetilación de regiones promotoras en genes supresores de tumores (GST) es considerada uno de los dos «hits» de la hipótesis de Knudson^{3,4}.

Puesto que los GST están involucrados en el control de una amplia variedad de procesos celulares, como la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión celular, la angiogénesis, la diferenciación celular, etc.³⁻⁵, la función interrumpida de los GST por silenciamiento génico altera los procesos biológicos normales de diversas vías de señalización³⁻⁵. De este modo, en el MM es posible determinar un patrón de metilación analizando los GST u otros genes relacionados con el cáncer que participan en diferentes vías de señalización de manera individual o colectiva²⁻⁴. Estos patrones de metilación varían dependiendo de la vía de señalización estudiada, el número de pacientes y el tipo de muestra²⁻⁴. Por ejemplo, en la vía de señalización *IL-6/JAK/STAT*, se ha demostrado que los genes *SOCS1* y *SHP1* (reguladores negativos de la vía) se encuentran metilados en el 40-74.5% y el 20-84.4% de los pacientes con MM, respectivamente^{2,3}. Aunque la metilación de ambos genes es importante en la patogénesis de la enfermedad, solamente *SHP1* se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad, más no con la supervivencia de los pacientes^{2,3}. Dicha inactivación epigenética de la vía deriva en la activación constitutiva de JAK y STAT3, lo cual permite una proliferación y supervivencia celular anormal^{2,3}. En relación con el control del ciclo celular, se ha encontrado que los genes *p16* y *p15* (reguladores negativos del ciclo celular) se encuentran metilados en el 19-58% y el 33% de los pacientes con MM, respectivamente^{2,3}; la metilación concurrente de *p16* y *p15* solo se presenta en el 6-17% de los pacientes³.

Sin embargo, solo *p16* metilado se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad (gammapatía monoclonal de significado incierto a MM) y se considera un factor pronóstico adverso para la supervivencia^{2,3} y la respuesta al tratamiento⁴. Por lo tanto, los pacientes con MM en quienes el gen *p16* se encuentra metilado, presentan una cantidad tres veces mayor de células plasmáticas que los pacientes sin el gen metilado². Esta inactivación epigenética de la familia de proteínas reguladoras INK4 (*p15* y *p16*) promueve el descontrol del ciclo celular y, por ende, proliferación y crecimiento celular anormal^{2,3}. La metilación de otros miembros de la familia de proteínas inhibidoras del ciclo celular (INK4) es poco frecuente³.

En la vía de señalización *DAPK1/p14/HDM2/p53/APAF-1*, relacionada con procesos apoptóticos, se ha demostrado que la metilación del gen *DAPK1* es la principal alteración de la vía, encontrándose metilado en el 12.5-67% de los pacientes con MM²⁻⁴. La hipermetilación del gen es un evento temprano y se presenta con similar frecuencia en la gammapatía monoclonal de significado incierto y el MM, de modo que se considera un componente relevante en la patogénesis de la enfermedad², además de ser un factor pronóstico adverso de supervivencia²⁻⁴ y respuesta a tratamiento². La hipermetilación del gen *DAPK1* también se ha correlacionado con parámetros clínicos desfavorables como: incremento de los niveles de $\beta 2$ microglobulina, conteo bajo de plaquetas², incremento en los niveles de creatinina sérica y calcio sérico⁴.

En forma similar, se ha demostrado que el 42% de los pacientes con MM presenta hipermetilación de uno o más genes de la vía de señalización Wnt- β -catenina (*WIF1*, *DKK3*, *APC*, *SFRP1*, *SFRP2*, *SFRP4*, y *SFRP5*), lo cual altera la regulación de esta vía que ha sido implicada reiteradamente en la carcinogénesis; el 60% de los pacientes con MM presenta más de dos genes metilados³. El silenciamiento génico de uno o varios de estos inhibidores conduce a la activación constitutiva de señales intracelulares que estimulan la proliferación, evasión de la apoptosis y metástasis celular³.

Existen reportes de otros patrones de metilación en genes específicos de diferentes vías de señalización⁴. Braggio et al. analizaron un grupo de nueve GST en pacientes con MM. Con excepción de *MGMT*, todos los genes estudiados (*CDH1*, *p15*, *p16*, *SHP1*, *ER*, *BNIP3*, *RAR β* y *DAPK1*) se encontraban metilados en dichos pacientes, aunque con diferentes porcentajes de metilación (11.8 a 50%). Sin embargo, solo *RAR β* se correlacionó con la respuesta al tratamiento⁴ y *BNIP3* se identificó como factor pronóstico adverso de supervivencia³.

Conclusiones

En el MM, la inactivación epigenética en regiones promotoras por hipermetilación aberrante del ADN es un fenómeno común que afecta a uno o varios GST de diferentes vías de señalización o procesos celulares. Datos de diversos patrones de metilación²⁻⁴ muestran que la metilación de ciertos GST es común en el 20-75% de los pacientes y que estos se pueden utilizar como biomarcadores de progresión,

pronóstico, supervivencia y respuesta al tratamiento. De este modo, la metilación de *p16*, *CDH1* y/o *SHP1* se correlaciona con la progresión de la enfermedad; la metilación de *RAR β* se correlaciona con mala respuesta al tratamiento; la metilación de *BNIP3* se correlaciona con disminución de la supervivencia, y la metilación de *p16* y/o *DAPK1* es considerada un factor pronóstico adverso de supervivencia y respuesta a tratamiento; este último también se ha correlacionado con parámetros clínicos adversos.

Asimismo, debido a que se sabe que el silenciamiento génico por hipermetilación de promotores es un fenómeno reversible por medio de agentes desmetilantes¹⁻⁴, los cuales ejercen cambios en la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con síndromes mielodisplásicos⁴, en el MM, el estudio de la metilación del ADN servirá en un futuro próximo para considerar posibles dianas terapéuticas, como en el caso del fármaco «Farydak» (Panobinostat), un agente modulador epigenético que inhibe la actividad de las enzimas histonas deacetilasas, provocando condensación de la cromatina y represión de la transcripción, que fue aprobado este año por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (*Food And Drug Administration*) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con MM.

Referencias

1. Dimopoulos K, Gimsing P, Grønbaek K. The role of epigenetics in the biology of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2014;4:e207.
2. Sharma A, Heuck CJ, Fazzari MJ, et al. DNA methylation alterations in multiple myeloma as a model for epigenetic changes in cancer. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2010;2(6):654-69.
3. Chim CS, Kwong YL, Liang R. Gene hypermethylation in multiple myeloma: lessons from a cancer pathway approach. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(6):331-9.
4. Braggio E, Maiolino A, Gouveia ME, et al. Methylation status of nine tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2010;91(1):87-96.
5. Moehler T, Goldschmidt H. Multiple myeloma. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

Pavel Romero-Espinoza^{a,b,*}, Esperanza Barrera-Chairez^c y Patricio Barros-Núñez^a

^a División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^b Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^c Servicio de Hematología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

* Autor para correspondencia: Sierra Mojada 800, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono: (33) 3668 3000, ext. 31929/31930.

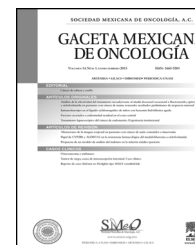
Fax: (33) 3618 1756.

Correo electrónico: pavelroes@gmail.com (P. Romero-Espinoza).



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

El cáncer gástrico en una institución de tercer nivel: correlación endoscópica, por tomografía computarizada e histopatológica del cáncer gástrico en el Hospital Central Militar



Gaspar Alberto Motta-Ramírez^{a,*}, Francisco Eduardo Almazán-Urbina^b,
Mariana Aragón-Flores^c, Javier Bastida-Alquicira^d, Emmanuel Itzcóatl Luján-Cortés^e
y Raúl Gámez Salas^f

^a Subsección de Tomografía Computada, Departamento de Radiación Ionizante, Hospital Central Militar, México D.F., México

^b Departamento de Endoscopia, Hospital Central Militar, México D.F., México

^c Departamento de Patología Clínica, Hospital Central Militar, México D.F., México

^d Subsección de Ultrasonido, Departamento de Radiación Ionizante, Hospital Central Militar, México D.F., México

^e Departamento de Radiación Ionizante, Hospital Central Militar, México D.F., México

^f Departamento de Radiología e Imagen, Hospital Regional Militar de Acapulco, Guerrero, México

Recibido el 6 de mayo de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Estadificación TNM;
Tomografía
computarizada;
Endoscopia y
ultrasonido
endoscópico;
Cáncer gástrico

Resumen

Introducción: El cáncer es la tercera causa de muerte en México; es la segunda causa de mortalidad por tumores malignos y su incidencia no ha disminuido en las últimas décadas.

Material y método: Entre el 1 de mayo de 2011 y el 2 de marzo de 2015, se incluyeron pacientes quienes, por sospecha clínica de lesión tumoral primaria, gástrica, fueron estudiados por endoscopia y TC con cualquier protocolo, obteniéndose el diagnóstico histopatológico tanto del gástrico primario como otros diagnósticos alternos.

Resultados: Participaron 45 pacientes, 28 masculinos (62%), 17 femeninos (38%). Las edades fluctuaron entre los 32 y los 86 años. El motivo clínico más frecuente correspondió a síndrome consuntivo solo o asociado a otros datos clínicos en 18 pacientes (40%); en 30 (66%) se corroboró cáncer gástrico por histopatología, en 16 (53%) la actividad tumoral se detectó en forma tardía, con carcinomatosis peritoneal en 13 (43%), 3 de ellos con metástasis hepáticas y uno de ellos con trombosis venosa; 2 con metástasis hepáticas y uno de ellos con trombosis venosa. En 12 pacientes (27%), se realizó la gastro-TC con o sin inclusión de tórax contrastado. El hallazgo de engrosamiento de pliegues gástricos se detectó en el 20%, con engrosamiento gástrico concéntrico en el 48% y asociado a lesión ulcerada, carcinomatosis peritoneal, metástasis hepáticas y trombosis venosa en un 32%. Ningún paciente fue detectado en forma temprana.

* Autor para correspondencia. Blvd. Manuel Ávila Camacho S/N, Lomas de Sotelo, Miguel Hidalgo, 11200, México, D.F., México.
Tel.: +5557 3100, ext. 1406 y 1928; 5395 1778. Móvil: 55 2335 4713.

Correo electrónico: radbody2013@yahoo.com.mx (G.A. Motta-Ramírez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.003>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

TNM staging;
Computed
tomography;
Endoscopy and
endoscopic
ultrasound;
Gastric cancer

Conclusiones: La distensión gástrica es crítica, y la gastro-TC representa la técnica ideal para la estadificación del cáncer gástrico. La asociación entre el síndrome consuntivo y el cáncer gástrico alcanzó un porcentaje elevado, siendo recomendable el abordaje diagnóstico con gastro-TC.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gastric cancer in a tertiary health care institution: Endoscopy, computed tomography and histopathology correlation in the Hospital Central Militar

Abstract

Introduction: Cancer is the third cause of death in Mexico, and is the second cause of malignant tumour-related mortality, with an incidence that has not declined over the last decades.

Material and Methods: The study included patients who were studied by endoscopy and CT using any protocol due to clinical suspicion of primary gastric tumour lesion in the period from 1 May 2011 to 2 March 2015. Primary gastric tumour diagnosis, as well as other alternative diagnoses, was established by histopathology.

Results: The study included 45 patients, of whom, 28 were male (62%) and 17 were female (38%). Ages ranged from 32 to 86 years. The most common clinical reason was constitutional syndrome, either alone or associated with other clinical symptoms in 18 patients (40%). The gastric cancer was histopathologically confirmed in 30 patients (66%), with 16 (53%) being detected late, with peritoneal carcinomatosis (PC) in 13 (43%), 3 of them with liver metastasis (LM), 1 with venous thrombosis (VT), 2 with LM, and 1 with VT. The gastric CT protocol, with and without contrast-enhanced thoracic images, was performed in 12 patients (27%). Gastric folds thickening was detected in 20%, with concentric gastric thickening in 48% and associated with an ulcerated lesion, PC, LM and VT in 32%. No patients were detected early.

Conclusions: Gastric distension is critical in abdominal imaging and gastric CT represents the ideal imaging technique for gastric cancer staging and classification. The association between constitutional syndrome and gastric cancer reached an elevated rate, with gastric CT being recommendable for the diagnostic approach.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y, según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128,000 casos de mexicanos¹; es la segunda causa de mortalidad por tumores malignos y su incidencia no ha disminuido en las últimas décadas. Desde el 2008, es la principal causa de muerte en el mundo. En México, el 6.2% de los enfermos de cáncer tiene tumores gástricos, según las cifras de GLOBOCAN.

Si se toman en cuenta ambos sexos, el cáncer con la mayor tasa de mortalidad es el de los órganos digestivos, puesto que ocasiona 15 decesos por cada 100,000 habitantes en adultos de 30 a 59 años, según cifras del INEGI^{2,3}.

La prevalencia de cáncer gástrico en México ha mostrado un incremento de un 3% en el 2010 al 3.26% en 2013, con mayor predominio en hombres (5.22%) vs. mujeres (2.21%). La mortalidad se ubica en un 8.88%, con una tasa de 5.0 por 100,000 habitantes y mayor predominio en personas de 50 años o más. El Distrito Federal (27.7%) y Nuevo León (8.9%) han mostrado la mayor frecuencia, conforme al registro histopatológico de neoplasias^{2,3}.

La morbimortalidad por cáncer gástrico presenta una tendencia decreciente en la mayoría de los países del mundo. En México, es la segunda causa de mortalidad por tumores malignos y esto no ha disminuido en las últimas décadas. Algunas posibles explicaciones de esta situación son un mejor diagnóstico y registro de nuevos casos, la identificación de potenciales factores de riesgo, principalmente de tipo dietético, que en la población mexicana no han sido modificados, entre otros el consumo de chile, así como el desconocimiento de la magnitud de otros factores determinantes, como la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Para detener o revertir la tendencia de la mortalidad observada eventualmente se requerirá de la implementación de programas de promoción de la salud que permitan reducir la exposición a los factores de riesgo nacionales, así como de investigación que proporcione mayor información sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer gástrico en México.

El cáncer gástrico es el tercero en frecuencia después de los procesos neoplásicos con origen en colon y páncreas⁴. La tendencia epidemiológica de las últimas dos décadas

demuestra un incremento en la incidencia de adenocarcinoma del tercio esofágico inferior, así como de la unión gastroesofágica y, paralelamente, una disminución importante en la frecuencia de carcinomas gástricos distales⁵.

Los factores de riesgo con alto grado de asociación son el consumo de alcohol y tabaco, así como infección de mucosas por *H. pylori*, aunque, por otro lado, el Instituto Americano del Cáncer engloba a la población de origen latino en un grupo étnico de riesgo intermedio de cáncer gástrico⁶.

El abordaje diagnóstico se enfoca en pacientes mayores de 50 años con síntomas vagos de dispepsia a los cuales se agregan vómitos, anemia crónica, pérdida de peso y/o sangrado de tubo digestivo (solo en un 20% de los casos)⁵, e inicialmente debería practicarse como estudio inicial una endoscopia con toma de biopsia de acuerdo a los hallazgos⁵, la cual ha demostrado una precisión diagnóstica del 95%⁴. Así, aproximadamente el 90% del cáncer gástrico es de tipo adenocarcinoma y el porcentaje restante lo integran predominantemente linfomas no Hodgkin y leiomiomasarcomas. Cabe señalar que la diferenciación entre los dos primeros es crítica, dado que su pronóstico y tratamiento difieren radicalmente⁶. El adenocarcinoma gástrico se subdivide en los tipos intestinal y difuso; el primero suele originarse en estómago distal con lesiones ulcerativas, en tanto que el segundo se presenta en personas más jóvenes, afecta el estómago proximal y suele tener peor pronóstico⁴⁻⁶.

La estadificación previa al tratamiento es necesaria⁷⁻⁹ y ello incluye: 1) endoscopia esofagogastroduodenal; 2) biopsia del tumor; 3) documentación del tamaño tumoral, descripción, localización, distancia de la unión esofagagástrica y determinación de la presencia o no de extensión a la unión esofagagástrica, al esófago y/o al duodeno; 4) si el informe de la endoscopia esofagogastroduodenal no es claro, el médico cirujano tratante deberá establecer comunicación con el médico endoscopista y correlacionar con su información clínica, indicar su repetición de ser necesaria y confirmar así la localización tumoral.

El desarrollo de la tomografía computarizada multidetectores (TCMD)⁸⁻¹⁰ ha condicionado una mejor evaluación de la patología del tubo digestivo, siendo de especial utilidad en el diagnóstico y estadificación de las neoplasias gástricas malignas.

Con base en lo anterior, para la estadificación de la patología neoplásica gástrica, la modalidad de imagen aceptada es la TCMD⁷⁻¹¹ toracoabdominal con cortes milimétricos de hasta 0.3 cm, con un abordaje radiológico previo al tratamiento, antes de cualquier decisión quirúrgica, para determinar el mejor manejo médico-quirúrgico y después del mismo, con fines pronósticos. Por su parte, la laparoscopia debe incluir la inspección gástrica, del diafragma, el hígado y los ovarios⁷⁻¹¹ y debe practicarse antes de la resección de lesiones cT3- cT4 o de la resección multivisceral.

La TCMD no es lo suficientemente sensible para detectar o descartar afección peritoneal en pacientes con cáncer gástrico, aunque es altamente específica. La estadificación laparoscópica es una herramienta esencial en todos aquellos pacientes que serán considerados para un tratamiento quirúrgico⁷⁻¹¹.

Existen ciertos factores, como los tumores gástricos voluminosos o la presencia de perforación gástrica, que condicionan que la estadificación resulte incluso más difícil.

A menos que se cuente con evidencia convincente de diseminación metastásica visceral o carcinomatosis peritoneal (CP) en el estudio de TCMD, la laparoscopia permanece como una parte integral del proceso de estadificación en todos los pacientes con cáncer gástrico en quienes el abordaje quirúrgico está indicado⁷⁻¹¹.

Clasificación del cáncer gástrico

En la actualidad se cuenta con distintos sistemas de clasificación para las neoplasias gástricas basados en su aspecto macroscópico e histológico. El sistema de Borrmann es un sistema de clasificación de lesiones altamente sospechosas de cáncer con base en sus características macroscópicas⁴, utilizado frecuentemente durante las endoscopias. Por otro lado, la clasificación de Lauren es determinada por el aspecto histológico del cáncer y se limita a dos variantes: intestinal o difuso, con diferencias en el pronóstico y manejo, aunque la Organización Mundial de la Salud contempla en su clasificación cinco tipos histológicos: adenocarcinoma (intestinal y difuso), papilar, tubular, mucinoso y con células en anillo de sello⁴.

De acuerdo con Maruyama y Baba¹², el rango de prevalencia de cáncer gástrico avanzado en la clasificación de Borrmann fue del 2.2% para Borrmann tipo 1, del 26.6% para Borrmann tipo 2; del 42.8% para Borrmann tipo 3; del 21% para Borrmann tipo 4 y del 7.4% para Borrmann tipo 5¹².

Utilidad de la Tomografía Computarizada de Multidetectores en la detección

La valoración preoperatoria es de los factores pronósticos más importantes en el cáncer gástrico, lo cual incluye su extensión en el sitio de origen, la profundidad de la invasión tumoral (categoría T), afección de los ganglios linfáticos regionales (categoría N) o la identificación de enfermedad a distancia, de metástasis a distancia (categoría M, vía sistema porta, así como infiltración directa a cavidad peritoneal¹³⁻¹⁶). Estos datos son cruciales y permitirán una mejor planificación de la terapéutica quirúrgica¹³⁻¹⁶.

La reacción desmoplásica, el edema lesional y/o perilesional, la enfermedad ácido-péptica y los leiomiomas pueden causar engrosamiento de la pared gástrica y condicionar interpretaciones erróneas falsamente positivas de la TC¹³⁻¹⁶.

Aunque la identificación de ganglios linfáticos mayores de un centímetro por sí sola no es suficiente para confirmar la invasión linfática, la afección ganglionar puede ser considerada si se asocia a engrosamiento mural y/o reforzamiento poscontraste intravenoso de la mucosa gástrica detectados por TCMD^{17,18}.

Las dimensiones de los ganglios linfáticos perigástricos muestran baja sensibilidad y elevada especificidad, las cuales aumentan al ser de mayores dimensiones: la identificación de ganglios linfáticos de mayores dimensiones incrementa la precisión diagnóstica.

Si solo se toman en cuenta las dimensiones de los ganglios linfáticos, la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de la identificación de infiltración a los ganglios linfáticos no será precisa, de modo que se deben efectuar estudios adicionales a fin de encontrar la correlación entre

el tamaño ganglionar y otras características, con el objeto de generar una estadificación preoperatoria adecuada¹⁷.

La estadificación o determinación del estadio del cáncer es determinada por la información anatómica del tumor, lo cual permitirá agrupar a pacientes con características similares en su pronóstico, siendo esto un elemento crítico para determinar el tratamiento apropiado, el cual está basado en los resultados de grupos de pacientes previos con estadios similares.

Para lograr este objetivo, se lleva a cabo una valoración exhaustiva del paciente utilizando los recursos de gabinete y laboratorio. Como la base del tratamiento para el cáncer gástrico es hasta ahora de naturaleza quirúrgica y es con el que se han comparado las otras modalidades terapéuticas, el objetivo de la primera valoración consiste en juzgar si la lesión se puede extirpar. Para esto, la valoración de la extensión del tumor y su comportamiento biológico, así como el estado general del paciente son tomados en cuenta en la toma de decisiones. La planeación de la posible extirpación tumoral se basa principalmente en métodos de imagen.

Utilidad de la endoscopia en la detección

La endoscopia fundamentalmente, aunque también los estudios radiológicos baritados con doble contraste^{19,20}, permiten un diagnóstico de esta entidad, pero debido a la incapacidad de estas técnicas para evaluar la arquitectura de la pared gástrica en toda su profundidad, así como los componentes extragástricos del tumor, se ha utilizado a la TC para efectuar la estadificación preoperatoria y evitar laparotomías innecesarias. La TC no solo puede mostrar la pared gástrica en toda su profundidad, sino que puede mostrar la extensión a órganos contiguos y metástasis a distancia.

En general, la efectividad de la TC en el diagnóstico y estadificación del cáncer gástrico oscila entre el 53 y el 70%⁷.

Es de vital importancia utilizar un protocolo adecuado en este tipo de pacientes, siendo indispensable alcanzar una distensión gástrica adecuada con agua (grosor colimación delgada, 0.5 cm o menor), de 600 a 800 cc para tumores del cardias y estómago proximal, cuerpo distal y antro en posición prona⁵, puesto que permitirá al médico radiólogo valorar⁹:

1. El grado de engrosamiento mural y sus características morfológicas.
2. La infiltración al plano graso perigástrico.
3. Evitar los artefactos por defecto parcial de volumen pos-contraste.
4. La diferencia entre ganglios linfáticos y vasos perigástricos⁹.

Estadificación endoscópica²¹⁻²⁸

La clasificación macroscópica de las lesiones esofagogástricas es: tipo I, protrusión, tipo IIa, elevación superficial, tipo IIb, lesión plana, tipo IIc, depresión superficial, tipo III, excavada; debiendo señalarse si existe ulceración asociada o no^{9,21}.

La clasificación macroscópica de la AGC es seguida por la clasificación de Borrmann. El criterio endoscópico para la

determinación del estadio T se apeg a los siguientes criterios: el criterio para el cáncer mucoso (cT1a) como una protrusión mucosa superficial suave, con una depresión con o sin confluencia de los pliegues mucosos hacia la lesión, erosión con una ligera elevación marginal, una lesión plana o superficial focal, una protrusión de superficie suave de dimensiones inferiores a 3 cm (solo en el caso del tipo I); criterio para el cáncer submucoso (cT1b) donde se observa una superficie irregular o nodular con o sin confluencia de los pliegues mucosos hacia la lesión, incluyendo una morfología de palillo de tambor, detención abrupta del contorno del pliegue y fusión con una lesión pseudotumoral, como protrusión, subepitelial sin distensibilidad, ulceración profunda, con marcada elevación marginal y protrusión irregular (solo en el caso del tipo I); criterio para el cáncer cT2 o más (cáncer gástrico avanzado), donde las lesiones ulceradas están rodeadas por una lesión tumoral, conformando un dique, sin distensión incluso con la insuflación aérea²¹⁻²⁸.

Marco de referencia

El Hospital Central Militar (HCM) enfrenta retos importantes en su quehacer cotidiano. En una publicación reciente se señala la sensibilidad de las biopsias endoscópicas para el diagnóstico histopatológico del cáncer gástrico, concluyendo que la precisión de la endoscopia para el diagnóstico que nos ocupa es inferior a lo establecido en la literatura mundial, siendo de 0.28²⁹, similar a la sensibilidad de los reportes histológicos para el cáncer gástrico. Los factores que pudieron haber influido en esa época incluyen la relación entre los procedimientos realizados o biopsias revisadas y los médicos que llevaron a cabo los procedimientos²⁹. La confiabilidad durante la endoscopia con toma de biopsia en estos pacientes obedece a la experiencia del cirujano, el sitio de donde se toma la biopsia, el tamaño de la muestra y la habilidad del patólogo para detectar cambios neoplásicos²⁹.

El hallazgo por TC de engrosamiento de la mucosa gástrica o duodenal y/o masas gástricas, condicionó la realización de estudios endoscópicos de tubo digestivo alto. En la publicación de tal casuística de 2011²⁹, se incluyeron 113 endoscopías altas, donde se encontró que, en un 26%, el procedimiento se efectuó por padecimientos malignos, como linfomas, en los cuales en el 16%, el hallazgo tomográfico fue engrosamiento de la mucosa gástrica, en el 26% se encontró carcinoma gástrico por la identificación de masa gástrica por TC, siendo estos casos detectados en etapas ya avanzadas.

Se encontró en promedio un 29% de estudios normales, en los cuales hasta en un 15% se realizó el estudio endoscópico de tubo digestivo alto exclusivamente por la indicación de engrosamiento de la mucosa²⁹.

La afortunada disponibilidad y versatilidad con las que se cuenta actualmente para la realización de estudios endoscópicos de tubo digestivo alto en nuestra institución, acorde al abordaje actual del cáncer gástrico, ha permitido que tan pronto como se detecte un tumor gástrico identificado por endoscopia, al paciente se le refiera prontamente a estudios de estadificación preoperatoria como la TCMD.

El ultrasonido endoscópico (USE), la TCMD y la resonancia magnética producen resultados similares en términos de precisión diagnóstica en lo que se refiere a la extensión en el sitio de origen, la profundidad de la invasión tumoral

(categoría T) a la serosa adyacente. Hay publicaciones que señalan que el USE representa la modalidad de imagen primaria en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico^{21,23}. Nuestra institución ya cuenta con dicho instrumental y se encuentra en la etapa de generación de experiencia.

Objetivos

Comunicar los hallazgos observados con el uso de gastro-TC en la evaluación previa al tratamiento de pacientes con sospecha clínica y/o endoscópica de carcinoma y linfoma gástricos.

Discutir las características de imagen del adenocarcinoma gástrico, con énfasis en la técnica del estudio y los hallazgos tomográficos pre- y, en la mayoría de los casos, postoperatorios.

Material y método

Se incluyeron pacientes del 1 de mayo de 2011 al 2 de marzo de 2015, quienes por sospecha clínica de lesión tumoral gástrica primaria fueron estudiados por endoscopia y en quienes se efectuó un estudio de TC, bajo cualquier protocolo, y en quienes se confirmó el diagnóstico histopatológico tanto del gástrico primario como de otros diagnósticos alternos. El universo de pacientes fue de 45 individuos y los estudios de TC fueron realizados en un equipo Somatom Scanner de 16 detectores (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemania) y Philips de 64 detectores, en pacientes con sospecha clínica de cáncer gástrico y tras realizárseles endoscopia bajo sedación consciente.

Preparación del paciente

Es recomendable el ayuno de al menos 6 a 8 h para garantizar que el estómago esté vacío. Se condiciona la distensión adecuada de estómago –protocolo de aéreo– hidrotomografía computarizada (gastro-TC³⁰⁻³⁶) al momento de efectuar el examen, con 600 a 800 ml de agua y gas para la distensión gástrica, con posiciones del paciente como decúbito dorsal, decúbito ventral, y oblicuo. Un estómago poco distendido puede ocultar o simular patología. También se propone, en algunos centros, el uso de agua^{27,30,32}, de leche entera o contraste oral graso³⁷. Lo importante es lograr un contraste negativo de luz gástrica con la finalidad de distinguirlo de las paredes que aumentan su densidad con el contraste intravenoso.

En algunos centros también se propone el uso de fármacos contra la motilidad intestinal con la aplicación de un espasmolítico intramuscular (40 mg de N-butilbromuro de hioscina)^{13,38}, aunque dicha práctica no se lleva a cabo en el HCM.

Técnica tomográfica

La exploración inicial se efectúa en decúbito dorsal sin contraste intravenoso con distensión gástrica previa preparatoria para el estudio, y distensión aérea mediante el uso de un agente efervescente, lo cual produce una distensión

aérea y líquida gástrica total –gastro-TC^{27-36,39,40}– que permite el determinar si la distensión gástrica aérea y/o líquida es la conveniente y prevista para realizar el examen. El estudio de gastro-TC con exploración inicial en decúbito dorsal tras la ingestión de 600-800 ml de agua permite alcanzar una distensión óptima y satisfactoria con el objeto de delinear la totalidad de la pared gástrica y la administración de 100 ml de medio de contraste intravenoso. El contraste intravenoso se administra a través de una vía periférica, con el apoyo de un inyector. Es factible realizar el estudio tanto en decúbito dorsal como abdominopélvico multifásico, y como una fase más, la exploración en decúbito ventral en etapa tardía permite la visualización de prácticamente la totalidad de la pared gástrica, con la excepción del fundus gástrico, y evita los artificios por gas durante la posición supina.

Dichos cambios de posición, los cuales incluyen la exploración del paciente en decúbito dorsal y ventral, forman parte del abordaje rutinario por TCMD cuando existe un alto grado de sospecha clínica de patología gástrica o duodenal, debiéndose incluir también a aquellos pacientes que son evaluados por TCMD con síntomas como dispepsia, síndrome anémico, epigastralgia, antecedentes de patología gastroduodenal, hipertensión portal y metástasis de primario no determinado, así como a aquellos pacientes con alguna anomalía no del todo evaluada por endoscopia.

El estudio se realiza con la finalidad de determinar el estadio preciso de la patología, lo cual incluye su correcta localización con la medición de las distancias entre el sitio de la lesión y tanto hacia la unión esofagagástrica como hacia el píloro.

De este modo, el estudio de TCMD facilitará la demostración del tumor gástrico como engrosamiento o reforzamiento anormal en el 95% de los casos de cáncer gástrico avanzado, en el 93% de los carcinomas tempranos con lesiones elevadas y en el 18% de los carcinomas tempranos con lesiones deprimidas¹⁵.

Sin embargo, debido a la dosis de radiación por una segunda exploración, nuestro protocolo de gastro-TC^{27-36,39,40} incluye tanto esa segunda exploración acorde a las condiciones del paciente o si la lesión no es advertida en la primera exploración como la realización de una sola exploración con distensión por medio de polvo efervescente buscando una distensión gástrica total con parámetros técnicos como la colimación de 0.625 o 0.5 mm, con un intervalo de reconstrucción de 1 mm.

Si se desea evaluar la extensión del compromiso parietal gástrico, el protocolo de gastro-TC^{27-36,39,40} incluye una exploración multifásica con fases arterial y portal con colimación fina con imágenes reformateadas de 1.25 mm de espesor y un intervalo de reconstrucción de 0.63 mm, administrando el medio de contraste yodado intravenoso a razón de 3 ml/s, con reconstrucciones multiplanares coronales y sagitales, así como reconstrucciones virtuales endoluminales, las cuales mejoran la capacidad de detección de lesiones pequeñas³⁷.

La reconstrucción volumétrica tridimensional (3D)^{9,10,34,36,41} obtenida de las imágenes milimétricas en la TCMD promete ser un método adicional de evaluación por imagen en el cáncer gástrico en combinación tanto con las reconstrucciones multiplanares (RMP) como con la endoscopia virtual.

La reconstrucción volumétrica 3D con la gastroscopia virtual proporciona información adicional y complementaria útil para la toma de decisiones y además ofrece una alternativa de examen gástrico para aquellos pacientes en quienes el estudio endoscópico no es concluyente^{9,10,34,36,41}.

El uso del protocolo gastro-TC^{27-36,39,40} con su evaluación endoscópica virtual permite la identificación de un sinnúmero de entidades patológicas gástricas que no son demostradas en una TC abdominopélvica: facilita la identificación y la medición del tamaño del tumor, la revisión minuciosa y detallada del reforzamiento de la mucosa en busca de lesiones tempranas de cáncer gástrico^{23,40}, la determinación de la profundidad de la invasión (alcanzando un alto grado de precisión en el reconocimiento de la invasión serosa²³), genera información útil para el médico endoscopista al guiar el abordaje quirúrgico endoscópico y además puede desempeñar un papel como herramienta de búsqueda de lesiones gastroduodenales en aquellos pacientes sintomáticos y con contraindicación relativa para el estudio endoscópico¹⁰.

El engrosamiento mural gástrico, así como el reforzamiento posterior al contraste intravenoso son hallazgos firmemente relacionados con el cáncer gástrico^{15,16,38}.

Resultados

Nuestro universo de pacientes incluyó a 45 individuos, 28 masculinos (62%) y 17 femeninos (38%). Las edades fluctuaron entre los 32 y los 86 años, siendo 62 años la edad promedio.

El motivo clínico de la evaluación por TC correspondió a síndrome consuntivo en 14 pacientes (31%), síndrome consuntivo y tumor gástrico identificado por endoscopia en un paciente (2%), tumor gástrico identificado por endoscopia en 13 pacientes (29%), sangrado de tubo digestivo y tumor gástrico identificado por endoscopia en 4 pacientes (9%), masa abdominal en 2 pacientes (4%), síndrome doloroso abdominal en 2 pacientes (4%), síndrome doloroso abdominal en combinación con síndrome consuntivo y tumor gástrico identificado por endoscopia en un paciente (2%), estudio de seguimiento en paciente con historial de cáncer gástrico en un paciente (2%); sospecha clínica de proceso linfoproliferativo en un paciente (2%) y en 6 pacientes (13%), respectivamente, por diferentes causas como: 1) síndrome consuntivo, a su ingreso TC con masa pélvica, cistoadenoma ovárico y engrosamiento pilórico, 2) síndrome anémico y úlcera gigante identificada por endoscopia, 3) tumor gástrico identificado por endoscopia y lesiones focales hepáticas por ultrasonido, 4) síndrome consuntivo y síndrome doloroso abdominal, 5) estómago retencionista, síndrome consuntivo y tumor gástrico identificado por endoscopia, 6) síndrome cerebral orgánico y metástasis cerebrales.

De los 45 pacientes incluidos en nuestro análisis, en 30 (67%) se obtuvo confirmación histopatológica de cáncer gástrico, 4 (9%) presentaban linfoma, en 4 (9%) se confirmaron tumores del estroma gastrointestinal, 5 pacientes (11%) presentaron gastritis crónica, 3 de ellos con infección por *H. pylori* y otros 2 de ellos con confirmación histopatológica de cáncer gástrico y CP, los cuales solicitaron alta voluntaria.

Con respecto a los protocolos de estudio, estos incluyeron 24 (53%) TC abdominopélvicas con contraste intravenoso,

una de ellas considerada con técnica inadecuada, 11 (24%) gastro-TC, una de ellas considerada con técnica inadecuada, 7 (16%) gastro-TC/tórax contrastado, 2 (4%) TC dinámica de páncreas y una (2%) TC abdominopélvica en fase simple.

El protocolo de gastro-TC se aplicó a solicitud médica ante la información clínica de tumor gástrico identificado por endoscopia en 7 sujetos, en tanto que el protocolo de gastro-TC con inclusión de tórax contrastado se aplicó a solicitud médica ante la información clínica de tumor gástrico identificado por endoscopia en 5 individuos. De este modo, en suma, el protocolo de gastro-TC, con o sin inclusión de tórax contrastado, específico para la identificación y evaluación de cáncer gástrico en el HCM se aplicó en 12 pacientes (27%).

Con base en las observaciones en las TC se demostraron los siguientes hallazgos: engrosamiento concéntrico en 12 pacientes (27%); engrosamiento concéntrico y CP en 5 pacientes (11%); engrosamiento concéntrico, metástasis hepática (MH) y CP en un paciente (2%); engrosamiento concéntrico y MH en un paciente (2%); lesión tumoral gástrica sólida y ulcerada en 8 pacientes (18%); lesión tumoral gástrica sólida con MH, CP y trombosis venosa (TV) en un paciente (2%); lesión tumoral gástrica sólida con MH y CP en un paciente (2%); lesión tumoral sólida en la unión esofagogástrica con CP en un paciente (2%); lesión tumoral gástrica sólida y CP en 6 pacientes (13%); lesión tumoral gástrica sólida y MH en un paciente (2%); engrosamiento de pliegues gástricos en 5 pacientes (11%); engrosamiento de pliegues gástricos con lesión ulcerada y TV en un paciente (2%); y lesión polipoide en 2 pacientes (4%).

Específicamente, el hallazgo en la TC de engrosamiento de la mucosa gástrica se identificó en 25 pacientes (55%): se delimitó el engrosamiento de pliegues gástricos en 5 pacientes (11%); engrosamiento de pliegues gástricos con lesión ulcerada y TV en un paciente (2%); engrosamiento gástrico concéntrico en 12 pacientes (27%); engrosamiento concéntrico y CP en 5 pacientes (11%); engrosamiento concéntrico, MH y CP en un paciente (2%); y engrosamiento concéntrico y MH en un paciente (2%). Del total con dicho hallazgo, en 5 pacientes (20%) consistió en engrosamiento de pliegues gástricos; en 12 pacientes (48%) se trató de engrosamiento gástrico concéntrico y en 8 pacientes (32%) estuvo asociado a lesión ulcerada, CP, MH y TV.

Ante el hallazgo de lesión tumoral sólida en la TC, se demostró lesión tumoral gástrica sólida y ulcerada en 8 pacientes (18%); lesión tumoral gástrica sólida con MH, CP y TV en un paciente (2%); lesión tumoral gástrica sólida con MH y CP en un paciente (2%); lesión tumoral sólida en la unión esofagogástrica con CP en un paciente (2%); lesión tumoral gástrica sólida y CP en 6 pacientes (13%); y lesión tumoral gástrica sólida y MH en un paciente (2%).

El hallazgo de lesión tumoral por TC es altamente específico para determinar la presencia de una lesión gástrica primaria maligna¹⁷ con extensión a distancia, pero, desafortunadamente, los pacientes acuden en estadios avanzados del padecimiento, como se señala en la literatura mundial actual^{6,16,24}.

Solo en 2 pacientes (4%) se identificó lesión polipoide.

En 30 pacientes (67%) se confirmó la presencia de adenocarcinoma gástrico, y conforme a la clasificación de 5 tipos histológicos se definieron los siguientes: adenocarcinoma gástrico (sin especificar) en uno (3%), poco diferenciado en

5 (16%), moderadamente diferenciado en 6 (20%); intestinal, moderadamente diferenciado en 5 pacientes (16%) y ninguno difuso; papilar, tubular, mucinoso y con células en anillo de sello (poco diferenciado) en 9 (30%), difuso en 2 (6%) y descrito únicamente con células en anillo de sello en 2 (6%).

De estos pacientes, en 5 (17%) se realizó cirugía: en 2 pacientes con Borrmann III, uno de ellos con CP y MH, se realizó gastrectomía radical. En el paciente con CP y MH se obtuvo informe histopatológico de adenocarcinoma gástrico de células en anillo de sello con afección de todo el grosor de la pared gástrica, tejido adiposo perigástrico y peritoneo visceral, gastritis por *H. pylori* y 23 ganglios metastásicos; en otro más con Borrmann III al que se le practicó gastrectomía subtotal con gastroyeyunoanastomosis, el informe histopatológico indicó adenocarcinoma moderadamente diferenciado invasivo y ulcerado, con infiltración de todo el espesor, infiltración vascular linfática y perineural, 6 de 8 ganglios de la curvatura menor con metástasis y 9 de 12 ganglios de la curvatura mayor con metástasis; al cuarto paciente con lesión tumoral sólida infiltrante antropilórica se le practicó gastrectomía subtotal más colecistectomía con disección ganglionar y se obtuvo informe histopatológico de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado con células en anillo; y al quinto y último paciente con engrosamiento concéntrico se le sometió a gastrectomía radical y se obtuvo informe histopatológico de adenocarcinoma gástrico moderadamente a poco diferenciado, infiltrante, ulcerado, mucoproducción con células en anillo de tipo difuso anular y estenosante, puesto que atravesaba todo el espesor de la pared hasta la serosa, con invasión vascular linfática multifocal y metástasis a 17 ganglios.

Se confirmaron 4 casos (9%) con linfoma: el primero de ellos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes en estadio IV, inmunofenotipo B, CD 20 (+); el segundo con linfoma difuso de células grandes, inmunofenotipo B con expresión de CD 20 y Bcl-2; el tercero con linfoma difuso de células grandes, inmunofenotipo B con expresión de CD20 y Bcl-2 con infiltración de la unión esofagogástrica; y el cuarto y último, linfoma no Hodgkin de células grandes, folicular, c822, difuso de células grandes, inmunofenotipo B con expresión de CD20, Bcl-2, Bcl-6 y C10.

En el paciente (2%) estudiado por sospecha clínica de proceso linfoproliferativo con TC toracoabdominopélvica se demostró gastritis crónica moderada asociada a *H. pylori* con extensa metaplasia intestinal incompleta, negativo a proceso linfoproliferativo.

De los 4 pacientes (9%) en quienes se confirmó la presencia de linfoma; en el primero, la TC mostró una lesión tumoral sólida en la unión esofagogástrica que ameritó gastrectomía total + esplenectomía + pancreatocistomía distal + resección de diafragma izquierdo; en los otros 3 pacientes, la TC demostró engrosamiento gástrico concéntrico.

Se confirmaron 4 pacientes (9%) con tumores del estroma gastrointestinal: en el primero se detectó una lesión tumoral gástrica sólida ulcerada a nivel de la cisura angularis con componente endo- y exofítico; en el segundo paciente se encontró una lesión tumoral submucosa adyacente a la unión esofagogástrica; el tercer paciente presentó una lesión neoplásica subepitelial dependiente de la pared anterior del fondo y el cuerpo gástrico de aspecto pediculado y ulcerado; el procedimiento de gastrostomía en curvatura mayor

se extendió hasta lograr identificar un tumor de aproximadamente 10 cm en su diámetro mayor, con pseudocápsula intacta, que protruía hacia la luz, rodeado de mucosa gástrica sana. El tumor se resecó con Ligasure, identificándose visualmente márgenes de aproximadamente 2 cm de pared gástrica sana, con informe histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal (CD 11 y DOG 1 +), de tipo gástrico, con patrón fusiforme, necrosis multifocal presente en el 10% del tejido estudiado, celularidad alta con pleomorfismo nuclear leve. Finalmente, el cuarto de ellos se sometió a gastrectomía total + gastroyeyunoanastomosis término-terminal + entero-enteroanastomosis en Y de Roux, determinándose la presencia de un tumor del estroma gastrointestinal gástrico (positivo a CD 17 y 34 y DG1) con abundante tejido necrótico.

De los 45 pacientes incluidos en nuestra muestra, en 7 (16%) se obtuvo un informe histopatológico con identificación de *H. pylori*; en 4 de ellos (9%) con relación y confirmación histopatológica de adenocarcinoma gástrico y en los 3 restantes (7%), relacionado con gastritis crónica moderada asociada a extensa metaplasia intestinal incompleta.

La resección quirúrgica se efectuó en 5 pacientes (11%) con adenocarcinoma gástrico, en 2 (4%) con tumores del estroma gastrointestinal y en un paciente (2%) con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes estadio IV, inmunofenotipo B, CD 20 (+). Desafortunadamente, los pacientes acuden en estadios avanzados del padecimiento, como lo refleja el hecho de que en 13 (30%) se haya demostrado CP, en 3 (6%) MH y en 2 (4%) se haya demostrado TV; en total, se registraron 15 pacientes (33%) con extensión del gástrico primario a distancia.

Discusión

Se ha demostrado el avance en los estudios de imagen, puesto que, anteriormente, la TCMD podía subestadificar hasta el 32% de los casos y sobreestadificar hasta el 4% en la correlación con los hallazgos quirúrgicos, en tanto que con respecto a los ganglios podía variar de un 22 hasta un 73%^{17,24}. Actualmente, con los nuevos equipos de TCMD ha mejorado la estadificación preoperatoria. La precisión de la valoración de la invasión del tumor es de un 67.9 hasta un 90.9% con la reconstrucción multiplanar, con una subestadificación en el 13.8% de los casos y sobreestadificación hasta el 18.3%^{8,23}.

Debido al limitado papel de la TCMD en la detección de la lesión tumoral esofagogástrica, la evaluación preoperatoria se ha limitado principalmente a la evaluación y estadificación de N y de M. Sin embargo, considerando que una lesión tumoral esofagogástrica pudiese no ser palpada en el acto quirúrgico, especialmente con el abordaje laparoscópico, la detección exacta y la localización del cáncer mediante el protocolo de gastro-TC es de gran ayuda para la toma de decisiones al momento de la resección y extensión del abordaje quirúrgico. Por lo tanto, el protocolo preoperatorio de gastro-TC es importante no solo para la evaluación y estadificación de N y de M, sino también para la detección y localización de lesiones tumorales esofagogástricas^{32,34,42}.

En las imágenes de TCMD, el cáncer gástrico en estadio T1a muestra rasgos diferentes del T1b, sobre todo con respecto a su detección y su reforzamiento posterior al

contraste intravenoso. El protocolo preoperatorio de gastro-TC aporta información para la estadificación T y N, incluida la diferenciación entre el cáncer gástrico T1a, T1b y T2^{23,43}. Es más probable que el cáncer gástrico no visible en el protocolo preoperatorio de gastro-TC corresponda a T1a que a T1b^{23,43}.

El cáncer gástrico temprano frecuentemente no es detectado en el protocolo preoperatorio de

gastro-TC a pesar de que esa lesión es detectada en endoscopia y confirmada por el análisis histopatológico de la biopsia endoscópica^{23,43}.

Como se mencionó anteriormente, el cáncer gástrico temprano no visible con el protocolo preoperatorio de gastro-TC se debe considerar que corresponde a T1a de modo que la TCMD con reconstrucciones 3D puede proporcionar información adicional a la ya obtenida por endoscopia para así establecer la estrategia terapéutica óptima inicial para el tratamiento del cáncer gástrico temprano^{23,43}.

Desafortunadamente, en nuestro universo de pacientes ningún paciente fue detectado de manera temprana; los pacientes se presentan en estadios avanzados del padecimiento, como se consigna en la literatura mundial actual^{6,15,16,24}. De los 45 pacientes incluidos en nuestro estudio, en 30 (66%) se corroboró cáncer gástrico por histopatología, de los cuales 16 (53%) fueron detectados en forma tardía, 13 con CP (43%), 3 de ellos con MH y de ellos uno con TV; 2 con MH y de ellos uno con TV.

Limitaciones de nuestros estudios (ayuno, indicación, protocolo, paciente)

En los protocolos que se utilizaron en nuestra muestra de pacientes, independientemente del flujo del inyector, del tiempo de retraso y los parámetros de colimación del tomógrafo, así como de los cortes en las reconstrucciones, el volumen de contraste oral/agua que se administra al paciente representa una de las principales áreas de oportunidad para mejorar la técnica y la detección de lesiones gástricas.

Se condiciona la distensión adecuada de estómago –protocolo de gastro-TC^{27-36,39,40}–, la exploración inicial se efectúa en decúbito dorsal sin contraste intravenoso, con distensión gástrica previa tras la ingestión de 600-800 ml de agua preparatoria para el estudio y distensión aérea mediante el uso de un agente efervescente, lográndose así una distensión aérea y líquida gástrica total, óptima y satisfactoria a fin de delinear la totalidad de la pared gástrica y entonces administrar 100 ml de medio de contraste intravenoso.

No a todos los pacientes se les estudió mediante el protocolo preoperatorio de gastro-TC^{27-36,39,40}. El protocolo de gastro-TC, con o sin inclusión de tórax contrastado, específico para la identificación y evaluación del cáncer gástrico en el HCM, se aplicó en pacientes 12 (27%).

La distensión gástrica es crítica para la demostración de patología de la mucosa gástrica. La estrategia gastro-TC^{27-36,39,40} representa la técnica ideal para la estadificación T del cáncer gástrico, complementaria a la endoscopia y muy útil en los estadios T3 y T4. La TCMD alcanza su máxima precisión en la detección de la invasión serosa (T3) y de órganos vecinos (T4).

En el estudio de TCMD, un engrosamiento bien definido de la pared gástrica en el antro gástrico distal proximal al estómago con o sin patrón de atenuación hipodenso submucoso es un hallazgo normal. El grosor de la pared antral comúnmente excede los 0.5 cm (5 mm) y puede llegar a medir hasta 1.2 cm (12 mm)⁴⁴.

Limitaciones de la TCMD en la detección

Desafortunadamente aún no es posible la detección total del cáncer gástrico temprano con patrón aplanado –el 18% de los carcinomas tempranos son lesiones deprimidas– debido a que la mala resolución de contraste en los tejidos blandos la limita en pacientes con cambios posquirúrgicos previos o por pancreatitis crónica previa, además de que la valoración de afección linfática es subestimada debido a que se requiere que los ganglios midan por lo menos 1.0 cm en su eje corto^{9,18,43}. En la actualidad, los estudios que han tratado de definir el papel de la TCMD en el diagnóstico y estadificación del carcinoma gástrico son contradictorios.

Una de las limitaciones de la TCMD en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico se debe a la falta de idoneidad de los contrastes orales utilizados en los estudios rutinarios de TC abdominal, así como de una distensión gástrica adecuada, de modo que en este estudio decidimos utilizar, además del contraste yodado intravenoso, agua o una solución salina como contraste oral y un agente efervescente. Además, debido al hecho de que la estadificación intraoperatoria no coincide totalmente con la estadificación anatomopatológica, en este trabajo retrospectivo comparamos los resultados de la estadificación preoperatoria por TC con los de la laparotomía, a la luz de la estadificación histopatológica definitiva en cuanto a los estadios de T, N y M.

La técnica gastro-TC^{27-36,39,40} es útil en la valoración de la enfermedad neoplásica metastásica, puesto que la TC es considerada el método más preciso para la búsqueda de metástasis abdominales debido a su alto valor predictivo negativo (97.0%; IC del 95%: 84.7-99.5%) con vistas al tratamiento quirúrgico curativo, así como para dar una idea espacial de la lesión y de sus repercusiones en estructuras vecinas.

El USE, la TCMD y la resonancia magnética alcanzan resultados similares en términos de precisión diagnóstica en lo que se refiere a la extensión de la lesión en el sitio de origen, la profundidad de la invasión tumoral (categoría T) a la serosa adyacente. Hay publicaciones que señalan que el USE representa la modalidad de imagen primaria en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico^{17,25,39}.

En aquellas lesiones con infiltración mínima por las células cancerígenas hacia las capas musculares o el tejido graso perigástrico sin que se delimite una lesión focal, la presencia de una masa favorece que no sean percibidas en la TC. La TC desempeña un papel sumamente importante en la detección de depósitos secundarios y en la decisión de evitar cirugías innecesarias²².

Clasificación del cáncer gástrico por TC

En la evaluación del cáncer gástrico es necesario identificar su ubicación, su extensión transmural, afección a ganglios

linfáticos, órganos vecinos comprometidos, diseminación peritoneal y metástasis a distancia^{41,45}.

La estadificación adecuada de la invasión local, ganglionar y metastásica es un elemento vital para el tratamiento correcto, así como para estimar el pronóstico de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. La determinación de la invasión serosa (T3) es particularmente importante debido a que se ha asociado a peor pronóstico¹⁹, irresecabilidad (aunque cada vez se individualizan más los casos y algunos equipos quirúrgicos solo consideran irresecable el estadio T4) y a la necesidad de quimioterapia neoadyuvante¹⁶.

En la evaluación del cáncer gástrico, este puede manifestarse como engrosamiento mural focal o difuso con o sin ulceraciones, o lesiones polipoides. Se considera temprano si solo afecta la mucosa y la submucosa, y avanzado si invade la muscularis propia o más allá^{29,46}. El cáncer temprano se divide en I, IIa, IIb, IIc, y III. En particular, la variedad con células en anillo de sello se manifiesta como una obliteración de los pliegues gástricos y engrosamiento difuso de la pared gástrica (linitis plástica)^{29,46}.

El principal motivo clínico de la evaluación por TC correspondió a síndrome consuntivo solo o asociado a otros datos clínicos como: tumor gástrico identificado por endoscopia; sangrado de tubo digestivo y tumor gástrico identificado por endoscopia; síndrome doloroso abdominal, síndrome consuntivo y tumor gástrico identificado por endoscopia; masa pélvica, cistoadenoma ovárico y engrosamiento pilórico; síndrome consuntivo y síndrome doloroso abdominal; estómago retencionista, síndrome consuntivo y tumor gástrico identificado por endoscopia, en 18 pacientes (40%). Esta asociación entre el síndrome consuntivo y el cáncer gástrico alcanzó un porcentaje elevado, lo cual obliga a la consideración clínica de que, ante tal asociación, es recomendable el abordaje diagnóstico con gastro-TC.

En nuestro universo de estudio solo se identificó un estudio de seguimiento en un paciente con historial de cáncer gástrico, lo cual representó un 2%.

Conclusiones

El cáncer gástrico comprende a un grupo heterogéneo de enfermedades, lo cual implica serias dificultades al tratar de englobarlas y estadificarlas tanto en el rubro de crecimiento tumoral como con respecto a la diseminación ganglionar. Algunas variables han demostrado ser importantes para la supervivencia, como el fenotipo histológico y el estado quirúrgico²⁶.

La dependencia en el operador y la heterogeneidad de los datos constituyen variables que afectan el desempeño y el resultado final. Es por ello que estas discrepancias deben ser consideradas al momento de la elaboración de planes de tratamiento²⁴.

La concordancia entre el resultado de TNM preoperatorio por imagen y el estado posquirúrgico del mismo, el cual incluye el informe histopatológico, no es perfecta y afecta la toma de decisiones terapéuticas²⁴.

En lo que respecta a la determinación del estadio T, las características del USE y la TCMD no fueron significativamente diferentes.

En cuanto a las diferencias técnicas entre los equipos de TCMD, los de mayor número de detectores permitirán un

mejor desempeño al momento de las RMP y de la reconstrucción volumétrica al compararse entre sí.

En lo que respecta a la determinación del estadio de N, la precisión diagnóstica es significativamente diferente entre las diferentes modalidades de estudio. Sin embargo, PET posee la sensibilidad más baja, con la especificidad más alta entre las diferentes modalidades de estudio. Las diferencias técnicas entre los equipos de TCMD no modificaron su precisión con más detectores ni con la adición de RMP.

En lo que respecta a la determinación del estadio M, no se modificó ni fue diferente entre las diferentes modalidades y número de detectores ni con la adición de RMP o no. Sin embargo, dicha ausencia de diferencias es más probablemente consecuencia de errores atribuibles a la dependencia en el operador y de la heterogeneidad de los datos, las cuales constituyen variables que afectan el desempeño y el resultado final.

Es por ello que estas discrepancias deben ser estudiadas, evaluadas y consideradas al momento de la elaboración de planes de tratamiento, debido a que sus implicaciones en materia de estadificación imprecisa obligan a hacer uso de múltiples modalidades de imagen, utilizando la laparoscopia diagnóstica para definir la extensión del cáncer gástrico y con ello desarrollar estrategias terapéuticas⁴⁷.

La TCMD y el USE desempeñan papeles complementarios en la estadificación del cáncer gástrico. La TCMD está indicada inicialmente para la detección local y de depósitos a distancia. Dependiendo de la experiencia institucional, el USE puede ser considerado para la identificación local. La estadificación laparoscópica puede ser útil en ciertos pacientes. Es nuestro firme propósito optimizar la detección del cáncer gástrico con la mejora en la detección del mismo mediante técnicas que faciliten y nos proporcionen la capacidad de mejor estadificación y con ello mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Los pacientes acuden en busca de ayuda en estadios avanzados del padecimiento. Nuestra institución debe continuar con el abordaje multidisciplinario de esta patología y mejorar sus programas de detección y referencia y así permitir una mejora en la identificación temprana del cáncer gástrico. La asociación entre el síndrome consuntivo y el cáncer gástrico alcanzó un porcentaje elevado, lo cual obliga a la consideración clínica de que, ante tal asociación, es recomendable recurrir al abordaje diagnóstico con gastro-TC. El hallazgo de lesión tumoral por TC es altamente específico para identificar lesiones primarias gástricas malignas con extensión a distancia.

El otro hallazgo tomográfico importante en el cáncer gástrico es el engrosamiento de pliegues gástricos, detectado en nuestra muestra en el 20%, con engrosamiento gástrico concéntrico en el 48% y asociado a lesión ulcerada, CP, MH, TV en un 32%.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los integrantes, médicos radiólogos, médicos cirujanos, técnicos radiólogos, personal de enfermería y personal administrativo del Departamento de Radiación Ionizante, subsecciones de Radiología básica, Ultrasonido y Tomografía Computada y al Departamento de Endoscopia del Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional, quienes con su labor cotidiana y callada permiten fortalecer nuestro sistema de Salud y así brindar una atención de calidad.

El presente manuscrito está dedicado al Doctor, Coronel Médico Cirujano, José Silva Ortiz, cirujano oncólogo, quien recientemente falleció dejándonos su recuerdo y sus experiencias plasmadas en un ejemplo de entrega y dedicación.

Referencias

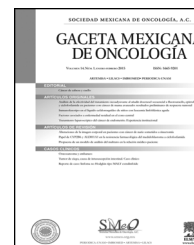
1. <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>.
2. Registro histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio morbilidad/mortalidad. México: Secretaría de Salud; 2000.
3. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Dirección General de Epidemiología. Compendio: Secretaría de Salud México; 2003.
4. Kullmann F, McClelland M. Gastric carcinoma. *NEJM*. 1995;333(21):1427-8.
5. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology. British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;50 Suppl 5:v1-23.
6. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27-39.
7. Lee DH, Ko YT. Advanced gastric carcinoma: the role of three-dimensional and axial imaging by spiral CT. *Abdom Imaging*. 1999;24:111-6.
8. Lee MH, Choi D, Park MJ, Lee MW. Gastric cancer: imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging*. 2012;37(4):531-40.
9. Yen PPW, Stevenson G. Two- and three-dimensional examination of the stomach (virtual gastroscopy): technical note. *Can Assoc Radiol J*. 2010;61:41-3.
10. Blackshaw GRJC, Stephens MR, Lewis WG, et al. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2005;8:29-34.
11. Chen CY, Wu DC, Kang WY, Hsu JS. Staging of gastric cancer with 16 channel MDCT. Staging of gastric cancer with 16-channel MDCT. *Abdom Imaging*. 2006;31(5):514-20.
12. Maruyama M, Baba Y. Diagnosis of the invasive depth of gastric cancer. *Abdom Imaging*. 1994;19:532-6.
13. García-Quintanilla FG, Solís-Martínez JR, Riojas-Dávila U, Rodríguez-Ruiz JA, Casillas-Romo A. TAC en la evaluación del adenocarcinoma gástrico. *Rev Mex Radiol*. 1987;41:115-8.
14. Ocantos J, Seehaus A, Genna A, Celano F, García-Mónaco R. Hidrotomografía helicoidal: hallazgos en carcinoma y linfoma gástrico. Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina). [Consultado 6 de mayo 2015]. Disponible en: <http://seram2006.pulso.com/modules.php?name=papers&file=preview&pc=1&sec=7&visor=1&idpaper=945>.
15. Yan C, Zhu ZG, Yan M ET-AL>. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: A Large-Scale Chinese Study. *Journal of Surgical Oncology*. 2009;100:205-14.
16. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S3-18.
17. Röcken C, Behrens HM. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer – A critical appraisal. *European Journal of Cancer*. 2015;51(5):577-86.
18. Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. Accuracy of multidetector-row CT in diagnosing lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Eur Radiol*. 2015;25:368-74.
19. Miller FH, Kochman ML, Talamonti MS, Ghahremani GG, Gore RM. Gastric cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am*. 1997;35(2):331-49.
20. Motta-Ramírez GA, González-Burgos OM, Torres V. Papel actual de la serie esofagoduodenal (SEGDD) con técnica de doble contraste en la evaluación de la sintomatología sugetiva de enfermedad ácido-péptica. *Rev Sanid Mil Mex*. 2007;61(3):177-87.
21. Dixon M, Cardoso R, Timmouth J, et al. What studies are appropriate and necessary for staging gastric adenocarcinoma? Results of an international RAND/UCLA expert panel Gastric Cancer. 2014;17:377-82.
22. Kumano S, Murakami T, Kim T, et al. T staging of gastric cancer: role of multidetector row CT. *Radiology*. 2005;237:961-6.
23. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg. Endosc*. 2000;14:951-4.
24. Park SR, Kim MJ, Ryu KW, et al. Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients. *Ann Surg*. 2010;251:428-35.
25. Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology*. 2010;255:805-14.
26. Makino T, Fujiwara Y, Takiguchi S, et al. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery*. 2011;149:672-9.
27. Kumano S, Okada M, Shimono T, et al. T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: Comparison with hydro-multidetector-row CT. *EJR*. 2012;81:2953-60.
28. Kim TH, Kim JJ, Kim SH, et al. Diagnostic value of clinical T staging assessed by endoscopy and stomach protocol computed tomography in gastric cancer: the experience of a low-volume institute. *J Gastric Cancer*. 2012;12(4):223-31.
29. Limón-Alfárez B, Lever-Rosas CD, Aragón-Flores M, Almazán-Urbina F, Gallegos-Guatemala MA, Silva-Ortiz J. Sensibilidad de las biopsias endoscópicas para el diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico. *Rev Sanid Milit Mex*. 2014;68(3):155-9.
30. Horton KM, Fishman EK. Helical CT of the stomach: evaluation with water as an oral contrast agent. *AJR*. 1998;171(5):1373-6.
31. Dux M1, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *JCAT*. 1999;23(6):913-22.
32. Mani NB, Suri S, Gupta S, Wig JD. Two-phase dynamic contrast-enhanced computed tomography with water-filling method for staging of gastric carcinoma. *Clin Imaging*. 2001;25(1):38-43.
33. Cereceda Pérez CN, Urbasos Pascual MI, Romero Castellanos C, Carreira Gómez y Pinto C, Varela JM. TC helicoidal del estómago: diferenciación entre patología benigna y maligna y estadificación del carcinoma gástrico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94(10):601-6.
34. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: Comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005;236:879-85.

35. Csendes GP, Sanhueza SA. Evaluación del cáncer gástrico por tomografía computada. *Rev Chil Radiol.* 2006;12(2): 57-63.
36. Shin KS, Kim SH, Han JK, et al. Three-dimensional MDCT gastrography compared with axial CT for the detection of early gastric cancer. *JCAT.* 2007;31:741-9.
37. Marco SF, García-Vila JH, Cervera J, et al. Tomografía computarizada con contraste oral graso frente a laparotomía en la estadificación del cáncer gástrico. *Radiología.* 2000;42(2):99-105.
38. Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee CS. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical intravenous injection of contrast material. *AJR.* 1994;163(1):69-75.
39. Park KJ, Lee MW, Koo JH, et al. Detection of early gastric cancer using hydro-stomach CT: Blinded vs.unblinded analysis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(8):1051-7.
40. Komori M, Asayama Y, Fujita N, et al. Extent of arterial tumor enhancement measured with preoperative MDCT gastrography is a prognostic factor in advanced gastric cancer after curative resection. *AJR.* 2013;201:W253-61.
41. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: A systemic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:2107-16.
42. Eberhardt SC, Johnson JA, Parsons RB. Oncology imaging in the abdomen and pelvis: where cancer hides. *Abdom Imaging.* 2013;38(4):647-71.
43. Morgagni P, Petrella E, Basile B, et al. Preoperative multidetector-row computed tomography scan staging for lymphatic gastric cancer spread. *World Journal of Surgical Oncology.* 2012;10:197. Disponible en: <http://www.wjso.com/content/10/1/197>
44. Pickhardt PJ, Asher DB. Wall thickening of the gastric antrum as a normal finding: multidetector CT with cadaveric comparison. *AJR.* 2003;181:973-9.
45. Benavides CC, Jarufe CN, Burmeister-Lorenzen R, et al. Utilidad de la tomografía axial computarizada y la ecografía abdominal en la etapificación del cáncer gástrico. *Rev. Chil. Cir.* 1998;50(5):529-33.
46. Almazán-Urbina FE, González-Ortiz JA. Valoración del engrosamiento de la mucosa gástrica o duodenal por tomografía axial computada como indicación para realizar panendoscopia en el servicio de endoscopia del Hospital Central Militar. *Rev Sanid Milit Mex.* 2011;65(5):232-40.
47. Burbidge S, Mahadya K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. *Clinical Radiology.* 2013;68:251-5.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México



Norma Araceli López Facundo^{a,*}, Isidoro Tejocote Romero^a,
Cecilia Rodríguez Castillejos^b e Yanet Jaimes García^a

^a Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), Toluca, México

^b Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Materno Infantil, ISSEMYM, Toluca, México

Recibido el 10 de abril de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Oncología pediátrica;
Obesidad;
Niños;
Leucemia
linfoblástica aguda;
Pronóstico

Resumen

Introducción: En México, el cáncer y la obesidad infantil son problemas de salud pública. El pronóstico en el cáncer pediátrico ha sido vinculado a la desnutrición pero no a la obesidad, con probabilidades inferiores de supervivencia y superiores de recaída.

Objetivo: Evaluar las repercusiones de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Material y métodos: Incluimos en una cohorte a niños con LLA. Evaluamos el estado nutricional al diagnóstico, conforme a los valores del IMC en niños, en busca de una asociación de la obesidad y otros factores con la recaída de la enfermedad y la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Evaluamos a 161 pacientes, el 70% de ellos con obesidad y del género masculino; de estos, el 43% con LLA de muy alto riesgo. La obesidad incrementó el riesgo de recaída (OR: 3.6; IC del 95%: 1.7-7.6, $p=0.001$) y de muerte (OR: 3.4; IC del 95%: 1.51-7.48, $p=0.002$) y limitó la supervivencia a 77 meses a un 52%. Se obtuvo un $\exp \beta$ de 3.35 en la regresión de Cox en el caso de los pacientes con obesidad y leucemia de muy alto riesgo.

Discusión: La obesidad influye en el pronóstico de recaída y tiempo de supervivencia debido a un considerable incremento en la toxicidad y a que algunos factores de crecimiento inducen quimiorresistencia en las células neoplásicas. Los factores biológicos que influyen en el pronóstico de la enfermedad no pueden ser modificables; sin embargo, es indispensable

* Autor para correspondencia: Alfredo del Mazo s/n Col. Científicos C.P. 50010, Toluca, Estado de México, México. Fax: +2726369.
Correo electrónico: oncouaem2009@hotmail.com (N.A. López Facundo).

KEYWORDS

Pediatric oncology;
Obesity;
Children;
Acute lymphoblastic
leukemia;
Prognosis

establecer políticas de salud encaminadas a un diagnóstico temprano, así como a la prevención de la obesidad y el sobrepeso.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of obesity on survival and relapse prognosis in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in México State**Abstract**

Introduction: In Mexico, childhood cancer and obesity are public health problems. Malnutrition, but not obesity, has been associated with a lower probability of survival and increased risk of relapse.

Objective: To assess the impact of obesity on the prognosis of survival and relapse in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL).

Material and methods: Children with ALL were included in a cohort. An assessment was made of the nutritional status at diagnosis, according to BMI values in children, searching for an association of obesity and other factors with disease relapse and survival using Kaplan-Meier curves and Cox regression.

Results: A total of 161 patients were studied, of which 70% were males with obesity, and of these, 43% had very high risk ALL. Obesity increased the risk for relapse (OR: 3.6; 95% CI: 1.7-7.6, $p=.001$) and death (OR: 3.4; 95% CI: 1.51-7.48, $p=.002$), and limited 77-month survival to 52%. An Exp β of 3.35 was obtained in the Cox regression for patients with obesity and a very high risk leukaemia.

Discussion: Obesity influences the prognosis of relapse and survival time, due to a considerable increase in toxicity and some growth factors that induce chemoresistance in neoplastic cells. Biological factors influencing the prognosis of the disease may not be modifiable; however, it is essential to establish health policies aimed at early diagnosis, as well as at obesity and overweight prevention.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la forma más común de cáncer en niños y es la primera causa de muerte por cáncer infantil¹⁻⁴. El estado nutricional tiene gran relevancia en los niños con cáncer, debido a que tanto la obesidad como la desnutrición son consideradas factores de mal pronóstico⁵⁻¹¹. En México, la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes ha aumentado considerablemente¹². La obesidad está relacionada con mayor incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer en adultos¹³⁻¹⁵. Estudios previos en países desarrollados han demostrado que los niños y adultos obesos con leucemia presentan hasta un 30% más de riesgo de recaída que sus similares no obesos¹⁶⁻¹⁹. La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en la recaída de la LLA de un 30 a un 50% y a un 35% más de propensión a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos^{18,20-23}. En países en vías de desarrollo como el nuestro, se ha reportado la influencia de la desnutrición en el pronóstico de los pacientes con LLA pero no de la obesidad^{9,10}. Los mecanismos que condicionan el efecto de la obesidad sobre la LLA son quizás más complejos que solo las diferencias en la farmacocinética entre las personas obesas y las no obesas¹⁶. Durante el tratamiento de la LLA, se producen cambios en el estilo de vida, entre

los que destaca una disminución en la actividad física que deriva en cambios en la composición corporal total, principalmente debido a un incremento en la proporción de tejido adiposo acumulado^{16,24}. Por otro lado, se han reportado alteraciones endocrinas en pacientes con cáncer relacionadas con el metabolismo de los lípidos. Todo esto puede llevar al organismo a modificar la farmacocinética de los medicamentos antineoplásicos^{25,26}. Estudios *in vitro* señalan que el exceso de tejido adiposo impide que las células malignas sean destruidas por la quimioterapia mediante diversos mecanismos intracelulares, genéticos y de las vías de comunicación entre la célula neoplásica y la adiposa. Algunos autores señalan que el tejido adiposo puede funcionar como un santuario para las células leucémicas, poniendo en riesgo la eficacia de fármacos como vincristina, L-asparaginasa y daunorrubicina^{16,26}. Esto puede implicar que los fármacos, en realidad, no logren alcanzar la dosis terapéutica y que, en consecuencia, los resultados clínicos no sean los esperados. Además, este efecto de infradosis puede agravarse si se considera que los antineoplásicos generalmente tienen umbrales de dosis para impedir la toxicidad directa. Es decir, si la dosis calculada conforme a la superficie corporal del niño supera este umbral, los médicos no lo rebasan por el riesgo de toxicidad, lo cual suele ser sumamente importante en estos pacientes^{16,19,22}. Conocer a fondo la relación

entre el estado nutricional y el pronóstico de la enfermedad es fundamental para cualquier iniciativa encaminada a mejorar los resultados en nuestros pacientes.

Material y métodos

Se diseñó un estudio de cohortes en el que se incluyeron los expedientes clínicos de pacientes de 2 a 16 años de edad diagnosticados con LLA, tratados en el periodo de marzo de 1999 a diciembre de 2012. Se excluyó del análisis a aquellos con seguimiento incompleto (abandono del tratamiento, traslado a otra unidad médica). Las variables evaluadas fueron la edad, el género, el estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) al momento del diagnóstico, considerando peso normal un IMC de entre 18 y 24.9 kg/m² (IMC entre los percentiles 5 y 85), desnutrición un IMC < 18 kg/m² (IMC < percentil 5) y obesidad un IMC ≥ 25 kg/m² (IMC ≥ a percentil 95), para el género y la edad de conformidad con las tablas de la OMS²⁷. Se utilizó una estratificación del riesgo de leucemia con base en la edad, la carga leucocitaria, enfermedad extramedular, infiltración al sistema nervioso central (SNC) e inmunofenotipo, de conformidad con los criterios de St. Jude²⁸. Se consideró la presencia de recaída, el tipo de recaída de acuerdo con el tiempo de presentación (temprana o tardía), o con el sitio de recaída (aislada: SNC, médula ósea o testicular; o sistémica). Asimismo, se evaluaron las complicaciones asociadas al tratamiento, de conformidad con las recomendaciones de la OMS^{29,30}, enfatizando el número de episodios de neutropenia febril, sepsis, pancreatitis, alteraciones metabólicas graves y toxicidad hematológica, hepática y renal. Se evaluó la supervivencia global y libre de enfermedad. Para el análisis estadístico, los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión en el caso de las variables que así lo ameritaron. Se utilizó un análisis bivalente para determinar la influencia de la obesidad en el pronóstico de cada paciente. Se consideró influencia significativa una razón de momios (*odds ratio [OR]*) superior a 1.5 con un intervalo de confianza (IC) del 95% que no incluyera la unidad y se aplicó prueba de la χ^2 con prueba exacta de Fisher para las variables que así lo ameritaron. La supervivencia global y libre de enfermedad se determinó por el método de Kaplan-Meier con la aplicación de la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank test*). Se realizó un análisis de regresión de Cox con método de selección progresiva a fin de determinar el peso de la variable principal, así como de las otras variables, en el desenlace de recaída y muerte.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados y tratados 178 pacientes con LLA, 103 del género masculino y 75 del femenino. La edad mínima fue de 2 años y la máxima de 16, con una media de edad de 6.7 ± 4 desviaciones estándar (DE). El estado nutricional al diagnóstico fue normal en el 60%, con algún grado de desnutrición en el 11%, entre los cuales en 10 fue de tipo constitucional; el 29% presentó obesidad y sobrepeso. Estos pacientes fueron estratificados de acuerdo con las características de la enfermedad en riesgo estándar (49; 27%), en alto riesgo (88; 49%) y en muy alto riesgo (41; 23%). El inmunofenotipo fue de células

T en el 16% y de estirpe B en el 85%. Diecinueve pacientes cursaron con síndrome de lisis tumoral, de los cuales 10 eran obesos, 4 presentaban desnutrición y 5 eran de peso normal. El tratamiento de inducción a la remisión fue similar en todos los pacientes, con 4 fármacos más quimioterapia intratecal, dependiendo del estado inicial del SNC. Quince pacientes (8.4%) fallecieron tempranamente, 7 de ellos (50%) con desnutrición y 2 (13%) con obesidad. Las causas de defunción temprana fueron infecciosa en 8, metabólica en 2 y hemorrágica en 5 pacientes. En el análisis de supervivencia y recaída conforme al estado nutricional al momento del diagnóstico fueron incluidos 161 pacientes y se observaron los resultados que a continuación se describen. En cuanto al género, el 70% de los pacientes obesos fueron del género masculino, en tanto que el 79% de los pacientes con desnutrición fueron del género femenino. La distribución por grupo de edad mostró que el 37% de los pacientes con obesidad fue menor de 5 años, mientras que el 42% de los pacientes con desnutrición fue mayor de 10 años. De acuerdo con la estratificación de riesgo de LLA, 21 de 48 pacientes (43%) con obesidad tenían características de LLA de muy alto riesgo (hiperleucocitosis, alta carga tumoral) y 16 de alto riesgo; solo 11 fueron estratificados en riesgo estándar (23%). En cuanto al inmunofenotipo, la distribución fue similar a la de los pacientes con peso normal. El tratamiento se administró acorde con el periodo de ingreso: de 1999 a diciembre de 2004 se administraron protocolos del POG para leucemias T y St. Jude XIII para estirpe B de riesgo estándar y alto. A partir de enero de 2005 y hasta 2012, se utilizaron protocolos de St. Jude XV para riesgo estándar y alto, así como BFM90 para leucemias de muy alto riesgo. Observamos las siguientes diferencias en la evolución conforme al estado nutricional: prácticamente todos los pacientes obesos permanecieron con obesidad y 16 pacientes con sobrepeso evolucionaron a obesidad al término del tratamiento. Los pacientes con desnutrición permanecieron en dicho estado nutricional y un 30% de pacientes con peso normal evolucionó a obesidad al final del tratamiento. Evaluamos la influencia del estado nutricional en la toxicidad a órganos y sistemas, y observamos lo siguiente: 18 de 48 pacientes obesos presentaron transaminasemia en múltiples ocasiones, atribuida inicialmente a toxicidad por metotrexato, lo cual derivó en una demora en la administración de la quimioterapia, incluso desde la inducción a la remisión. A un paciente se le realizó una biopsia de hígado debido a que, además, presentó datos de disfunción hepática en distintas ocasiones; el estudio histopatológico reportó hígado graso. Un total de 20 de 48 pacientes obesos presentaron alteraciones metabólicas: 14 exhibieron hiperglucemia inducida por esteroides, una paciente comenzó con diabetes insulín dependiente durante la inducción y 8 pacientes desarrollaron síndrome metabólico que ameritó el uso de medicamentos para lograr el control metabólico durante todo el tratamiento. La toxicidad hematológica se asoció a toxicidad hepática persistente en 9 pacientes y dicha asociación fue estadísticamente significativa en la prueba de la χ^2 con una $p=0.01$. El 55% de los pacientes con obesidad presentó 5 o más episodios de neutropenia febril que ameritaron hospitalización, así como el 58% de los pacientes con desnutrición, en comparación con el 23% de los pacientes con peso normal. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de pancreatitis en relación con

Tabla 1 Características de pacientes tratados con leucemia linfoblástica aguda y su relación con el estado nutricional al diagnóstico*

Característica	Peso normal N= 99 n (%)	Desnutrición N= 14 n (%)	Obesidad N= 48 n (%)	Total N= 161 n (%)
Género				
Masculino	56 (56.5)	3 (21)	34 (70)	93 (58)
Femenino	43 (43.4)	11 (79)	14 (30)	68 (42)
Edad				
2 a 1 m-5 a	63 (63)	3 (21)	18 (37)	84 (52)
5 a 1 m-10 a	16 (16)	5 (35)	16 (33)	37 (23)
10 a 1 m-16 a	20 (20)	6 (42)	14 (20)	40 (25)
Estratificación del riesgo				
Estándar	32 (32)	3 (21)	11 (23)	46 (28)
Alto	53 (53)	9 (64)	16 (34)	78 (49)
Muy alto	14 (14)	2 (14)	21 (43)	37 (23)
Inmunofenotipo				
B	88 (88)	12 (85)	41 (85)	141 (87)
T	11 (12)	2 (15)	7 (15)	20 (13)
Toxicidad hepática				
Sí	2 (2)	3 (21)	13 (27)	18 (11)
No	97 (98)	11 (79)	32 (67)	143 (89)
Episodios de neutropenia febril				
≤ 4	77 (77)	6 (42)	22 (45)	105 (65)
≥ 5	22 (23)	8 (58)	26 (55)	56 (35)
Múltiples demoras por toxicidad				
Sí	8 (8)	4 (28))	20 (41)	32 (20)
No	91 (92)	10 (72)	28 (29)	129 (80)
Pancreatitis				
Sí	15 (15)	3 (21)	7 (14)	25 (15)
No	84 (85)	11 (79)	41 (86)	136 (85)
Recaída				
Sitio de recaída	20 (20)	6 (42)	23 (47)	49 (30)
SNC	11 (11)	0	7 (14)	18 (36)
Médula ósea	8 (8)	5 (35)	13 (27)	26 (53)
Testículo	0	1 (7)	12 (25)	2 (4)
Sistémica	0	0	2 (4)	(36)
Tipo de recaída				
Temprana	12 (12)	5 (35)	13 (27)	30 (61)
Tardía	8 (9)	1 (7)	10 (20)	19 (38)
Defunción				
	17 (17)	8 (57)	20 (41)	45 (27)

* Se excluyeron las defunciones tempranas.

el estado nutricional (15, 21 y 14%, respectivamente, para peso normal, desnutrición y obesidad). Asimismo, 20 de los 48 pacientes obesos presentaron múltiples demoras en el tratamiento debido a algún tipo de toxicidad (hepática y hematológica, principalmente) y requirieron reducción de la dosis de la quimioterapia hepatotóxica (metotrexato y mercaptopurina principalmente), en comparación con el 8 y 28% de los pacientes con peso normal y desnutrición, respectivamente. En la tabla 1 se muestran las características de la población conforme a su estado nutricional. La recaída se presentó en 49 casos, de los cuales 23 (46%) eran obesos vs. 20% de pacientes con desnutrición. El sitio más frecuente de recaída fue el SNC en 18 pacientes, la médula ósea en 26 (13 de ellos obesos), los testículos en 2 y sistémica en 3.

En 10 pacientes obesos, la recaída se presentó tardíamente en la médula ósea y en forma temprana en 13. Al analizar los factores de riesgo de recaída observamos que la edad, el género, el inmunofenotipo y la toxicidad hepática no se relacionaron con la presencia de recaída; sin embargo, el estado nutricional mostró que tanto la desnutrición como la obesidad se asociaron a una mayor frecuencia de recaídas: el 20% en los pacientes con peso normal vs. el 42% en aquellos con desnutrición. El riesgo de recaída en los pacientes con obesidad fue de OR = 3.6. (IC del 95%: 1.71-7.68, $p = 0.001$). También observamos que los pacientes con más de 5 episodios de toxicidad hematológica presentaron mayor riesgo de recaída (OR = 3.68; IC del 95%: 1.9-7, $p < 0.005$). En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis bivalente de recaída.

Tabla 2 Factores relacionados con presencia de recaída

Característica	Recaída ^a (%)	OR (IC del 95%)	p
Género			
Masculino	34/93 (37)		
Femenino	15/68 (23)	1.65 (0.98-2.79)	0.049
Edad			
2 a 1 m-10 a	38/121 (31)		
10 a 1 m-16 a	11/40 (27.5)	0.82 (0.37-1.8)	0.64
Estado nutricional			
Normal	20/99 (20)		
Desnutrición	6/14 (42)	2.92 (0.63-13)	0.06
Obesidad	23/48 (47.9)	3.63 (1.7-7.6)	0.001
Estratificación del riesgo			
Estándar	18/46 (38)		
Alto	13/78 (16)	0.31 (0.134-0.72)	0.006
Muy alto	18/37(49)	1.3 (0.46-3.3)	0.485
Inmunofenotipo			
B	42/141 (29)		
T	7 (35)	0.85 (0.44-1.62)	0.406
Toxicidad hepática			
Sí	7/18 (39)		
No	42/143 (30)	1.5 (0.78-1.6)	0.283
Episodios de neutropenia febril			
≤ 4	37/132 (15)	3.68 (1.96-7)	<0.005
≥ 5	33/56 (58)	1.8 (0.79-4.1)	0.16
Múltiples demoras por toxicidad			
Sí	12/29 (41.4)		
No	37/132 (15)		

^a Numerador: total de pacientes con recaída; denominador: total de pacientes con la variable estudiada.

La supervivencia en los pacientes con recaída fue del 30.6% a 26 meses (IC del 95%: 22-30) vs. 90% a 167 meses (156-177%) $p < 0.001$. Durante el periodo de estudio fallecieron 45 pacientes, de los cuales el 7.9% presentaba algún grado de desnutrición y el 37% mantenía un peso dentro de límites normales. La obesidad se asoció significativamente a un mayor riesgo de muerte: 41% (OR = 3.4; IC de 95%: 1.58-7.48, $p < 0.005$). Las causas de muerte en los pacientes obesos fueron infección en 6 de 12 pacientes, hemorragia en 1 de 3 y progresión de la enfermedad en 13 de 30. Al analizar el tiempo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier se obtuvieron los siguientes resultados: se estimó una supervivencia global para todos los pacientes del 72% a 131 meses (IC del 95%: 118-144) y una supervivencia libre de enfermedad del 69.6% a 127 meses (IC del 95%: 114-140) (fig. 1). Al evaluar los factores que influyeron en el periodo de supervivencia, observamos que el género, la edad, la toxicidad hepática por sí misma y el inmunofenotipo no mostraron diferencias estadísticamente significativas, en tanto que los pacientes con características de muy alto riesgo experimentaron índices más bajos de supervivencia. Al evaluar la influencia del estado nutricional en la supervivencia, observamos que tanto la desnutrición como la obesidad condicionaron índices más bajos de supervivencia: 52% a 77

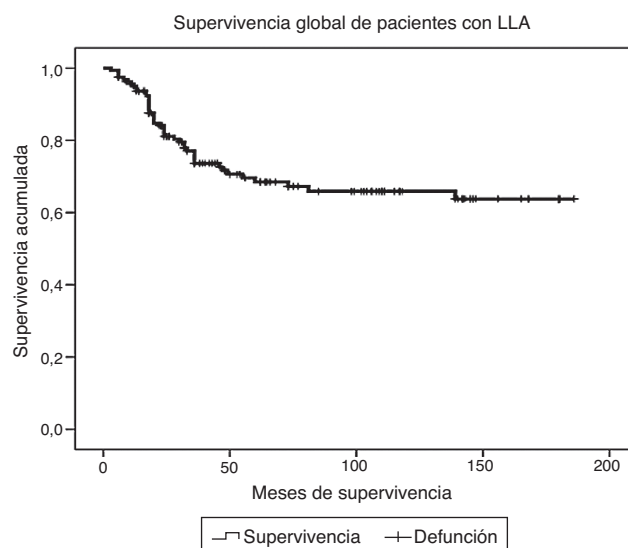
**Figura 1** Supervivencia global en pacientes con LLA (método de Kaplan-Meier).

Tabla 3 Factores relacionados con el tiempo de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda^a

Característica	% estimado de pacientes con supervivencia global	Tiempo estimado en meses de supervivencia ^b (IC del 95%)	p (log-rank)
<i>Género</i>			
Masculino	75	130 (117-156)	0.399
Femenino	69.9	137 (102-138)	
<i>Edad</i>			
2 a 1 m-5 a	71	127 (109-144)	0.882
5 a 1 m-10 a	70	119 (90-149)	
10 a 1 m-16 a	75	134 (107-144)	
<i>Estado nutricional</i>			
Normal	79.8	150 (137-164)	0.000
Desnutrición	57	62 (53-157)	
Obesidad	52.1	77 (52-102)	
<i>Estratificación del riesgo</i>			
Estándar	60.9	125 (102-147)	0.000
Alto	83.3	146 (130-162)	
Muy alto	51.4	84 (56-112)	
<i>Inmunofenotipo</i>			
B	73.8	129 (102-147)	0.237
T	60	111 (72-150)	
<i>Toxicidad hepática</i>			
Sí	61	129 (116-143)	0.147
No	70	105 (53-157)	
<i>Múltiples demoras por toxicidad</i>			
Sí	58	79 (55-103)	0.02
No	72	133 (120-147)	

^a Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.^b Tiempo estimado en meses entre la fecha del diagnóstico y el último seguimiento

meses (IC del 95%: 52-108) en los pacientes obesos, 57.1% a 62 meses (IC del 95%: 38-86) en los pacientes con desnutrición y 79.8% a 150 meses (IC del 95%: 137-169) en aquellos que mantuvieron su peso normal, siendo la diferencia estadísticamente significativa al aplicar la prueba de *log-rank* ($p=0.000$). En cuanto al número de episodios de toxicidad hematológica y demora en la administración de la quimioterapia, se observó que los pacientes con más de 5 episodios de toxicidad presentaron una supervivencia del 58% a 79 meses vs. el 72% a 133 meses en aquellos con menos de 5 episodios; estos resultados se muestran en la tabla 3. Finalmente, se efectuó un análisis de regresión de Cox con el método de cociente de verosimilitudes con selección progresiva con la intención de determinar el peso de cada una de las variables en el tiempo de supervivencia, observando un coeficiente $\exp \beta$ de 2.25 (IC del 95%: 0.76 a 5.58, $p=0.152$) para la obesidad por sí sola, y de 3.35 (IC del 95%: 1.52-7.37, $p < 0.005$) en los pacientes con obesidad más leucemia de muy alto riesgo (fig. 2).

Discusión

La población en el presente estudio es limitada; sin embargo, el seguimiento prolongado de los pacientes permite hacer algunas inferencias en lo que a factores

relacionados con el pronóstico se refiere. Nuestros pacientes no presentan una enfermedad biológicamente distinta a la de otros lugares del país y de otros países; sin embargo, sus condiciones son diferentes. En México, tanto el cáncer como la obesidad infantil son un problema de salud pública; el diagnóstico de LLA se establece tardíamente y la magnitud de la enfermedad obliga a estratificar en riesgo alto y muy alto, lo cual agrava el pronóstico a corto, mediano y largo plazo^{9,10,12}. Los factores relacionados con el pronóstico han sido estudiados en nuestro medio y se ha demostrado la asociación entre factores socioeconómicos y la desnutrición y una mayor incidencia de muerte e índices más bajos de supervivencia; sin embargo, no se ha reportado la influencia de la obesidad en estos desenlaces^{7-10,12}. En el presente estudio se destacan las repercusiones del estado nutricional en el pronóstico de recaída y tiempo de supervivencia, puesto que tanto en los pacientes con obesidad como en aquellos con desnutrición se incrementó el riesgo de recaída y disminuyó la supervivencia a largo plazo. Es posible que estos desenlaces estén relacionados con un incremento en la toxicidad del tratamiento, lo cual puede derivar en índices más elevados de morbilidad, demoras en la administración de la medicación y, consecuentemente, en un mayor número de recaídas, lo cual, además, indica desarrollo de resistencia de la neoplasia a los fármacos antineoplásicos, lo cual

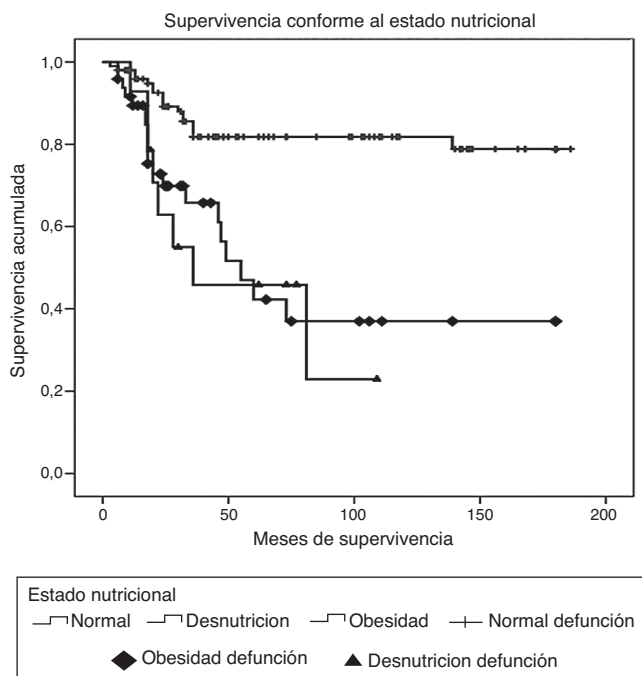


Figura 2 Supervivencia conforme al estado nutricional por el método de Kaplan-Meier, *log-rank*, *Taron-Ware* y *Breslow*; $p < 0.001$.

a su vez explica por qué la principal causa de muerte es la progresión de la enfermedad. Estudios previos realizados en Norteamérica en relación con la modificación del peso corporal en pacientes hispanos con LLA reportan que estos tienden a ver su IMC incrementado, independientemente del peso que presentaran al momento del diagnóstico, lo cual puede estar relacionado con una disminución importante de la actividad física y con el uso prolongado de esteroides, así como con factores genéticos raciales y malos hábitos de alimentación¹⁶⁻²⁰. En nuestro estudio, el paciente con obesidad y sobrepeso al momento del diagnóstico persistió con obesidad hasta el momento de su desenlace. Asimismo, los pacientes con un estado nutricional normal evolucionaron hacia la obesidad durante el tratamiento. La obesidad por sí misma implica un estado de comorbilidad, probablemente asociada a la farmacocinética de algunos antineoplásicos lipofílicos como las antraciclinas y hepatotóxicos como metotrexato y mercaptopurina. Por otro lado, el hígado graso es una complicación de la obesidad que puede contribuir a incrementar la hepatotoxicidad^{17,22,23,31,32}. En el presente estudio observamos que el paciente con obesidad y sobrepeso no solo presenta índices más elevados de mortalidad que el paciente con peso normal, sino que el intervalo de supervivencia se ve influido por la presencia de dichos factores, como lo reporta Butturini²². El pronóstico en los pacientes con LLA está relacionado con factores biológicos y genéticos que no son modificables^{2,4,6,8}. No obstante, es prioritario implementar estrategias y políticas de salud encaminadas tanto al diagnóstico oportuno del cáncer como a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil, dada la comorbilidad que representa no solo durante el tratamiento sino durante la vida adulta en aquellos que sobreviven. Es de vital importancia efectuar estudios de farmacocinética de los medicamentos antineoplásicos en nuestra población

a fin de individualizar el tratamiento en los pacientes obesos y con sobrepeso, con el objeto de establecer dosis óptimas que permitan obtener el mejor resultado con la menor toxicidad posible y, por ende, disminuir la incidencia de recaídas y muerte e incrementar la supervivencia. Se ha demostrado una relación inversa entre el peso y los niveles plasmáticos de mercaptopurina y dactinomicina, así como una relación opuesta en el caso de las antraciclinas y busulfán³³⁻³⁶. Estudios recientes señalan la existencia de una relación compleja entre el cáncer y la obesidad, dado que factores de crecimiento como el factor de crecimiento pseudoinsulínico-1, la leptina 24 y las interleucinas 6 y 8, así como el factor de crecimiento del endotelio vascular, son secretados directamente por las células adiposas y en los pacientes con síndrome metabólico pueden alterar el efecto y la toxicidad de la quimioterapia al incrementar la inflamación, la oxidación y la angiogénesis. Por otro lado, la hiperglucemia y los niveles elevados de insulina se han asociado a resistencia neoplásica en el cáncer de mama y la leucemia³⁷. Esto podría explicar por qué en nuestro estudio observamos una carga leucocitaria y tumoral elevada en los pacientes obesos. Dado que la obesidad es ya endémica en nuestro medio, se requiere urgentemente del diseño de tratamientos individualizados basados en la farmacocinética de la quimioterapia que permitan administrar dosis óptimas para cada paciente en función de su estado nutricional, a fin de mejorar el pronóstico y disminuir la toxicidad, así como los costos relacionados con la atención y, además, mejorar la calidad de vida.

Conclusiones

En México, el cáncer y la obesidad infantil son problemas de salud pública, y la obesidad puede limitar el tiempo de supervivencia de los pacientes con LLA. Los factores biológicos no son modificables y se requieren con carácter urgente campañas dirigidas no solo a prevenir, sino también a tratar la obesidad infantil, así como estudios de farmacocinética en este tipo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

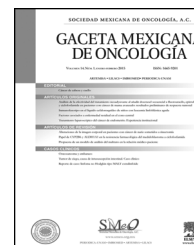
1. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ. International incidence of childhood cancer. IARC Lyon. 2006.
2. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute. Online surveillance epidemiology and end results. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.
3. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*. 2003;97:2229-35.
4. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: Acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:554-7.
5. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49 7 Suppl:1070-103.

6. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(5):2548-55.
7. Vargas L, Barria M, Young T, et al. Factores que modifican el pronóstico de la leucemia linfoblástica en el niño. *Rev Chil Pediatr*. 2005;55:156-63.
8. Campbell M, Salgado C, Quintana J, et al. Improved outcome for acute lymphoblastic leukemia in children of a developing country: Results of the Chilean National Trial. PINDA 87. *Med Pediatr Oncol*. 2006;33:88-94.
9. López FNA, Talavera PP, Tejocote RI. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo. Factores asociados con el pronóstico. *GAMO*. 2008;7:93-100.
10. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarres M, Miranda-Lora A, et al. Comparación de características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Inf Mex*. 2012;69(3).
11. Benson L, Baer HJ, Kaelber DC. Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999-2007. *Pediatrics*. 2009;123(1):e153-8.
12. Rivera Domínguez, Cuevas Nasu, Hernandez B. Obesidad y sobrepeso en niños y adolescentes. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud México. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. p. 149 [consultado 14 May 2014]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
13. Layemo AO. The risk of colonic adenomas and colonic cancer in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):655-63.
14. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):599-610.
15. Ortiz-Rodríguez S, Torres-Mejía P. Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pública Méx*. 2008;50(2), 126:135.
16. Behan JW, Yun JP, Proektor MP, Eshanipour EA, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res*. 2009;69:7867-74.
17. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, et al. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005;103(8):1725-9.
18. Landier W, Wallace WH, Hudson MM. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: Education, surveillance, and screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):149-58.
19. Long term follow up of survivors of childhood cancer: A national clinical guideline. Scottish Collegiate Guidelines Network [consultado Jun 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg132.pdf>.
20. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816-21.
21. Jansen H, Postma A, Stolk RP, et al. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: Increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*. 2009;17(1):103-6.
22. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric lymphoblastic leukemia. *JCO*. 2007;25(15):2063-9.
23. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4639-45.
24. Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr*. 2006;149(4):518-25, e2.
25. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3051-5.
26. Behan JW, Avramis VI, Yun JP, et al. Dieta inducida por la obesidad altera la farmacocinética de vincristina en la sangre y los tejidos de los ratones. *Res Pharmacol*. 2010;61(5):385-90.
27. OMS. Growth curves for children. Birth-18 years, 1977. Ginebra: OMS; 1983 [consultado May 2012]. Disponible en: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
28. Smith M, Arthur B, Cammita A, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14:18-24.
29. Miller AB, Hoogstraten B, Stazuet M, et al. Reporting results of cancer treatments. *Cancer*. 1981;47:210-1.
30. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. En: WHO offset publication n.º 48. Ginebra: WHO; 1979.
31. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4639-45.
32. Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr*. 2006;149(4):518-25.
33. Zuccaro P, Guandalini S, Pacifici R, et al. Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit*. 1991;13:37-41.
34. Veal GJ, Cole M, Errington J. Pharmacokinetics of dactinomycin in a pediatric patient population: A United Kingdom Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5895-9.
35. Berg SL, Bomgaars L, Twist C, et al. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in pediatric patients: A Glass Pediatric Research Network study. *J Clin Oncol*. 2005;23:804s (suppl;abstr 8519).
36. Cheymol G. Effect of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:215-31.
37. Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, et al. Insulinlike growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: Possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival. *Endocrinology*. 2003;144:2319-24.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT



Juan Jesús Vargas Valencia^{a,*} y Mónica Elena Alva Esqueda^b

^a Econopharma Consulting S.A. de C.V., México D.F., México

^b Unidad de Farmacoeconomía, Amgen México, México D.F., México

Recibido el 5 de junio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Panitumumab;
Bevacizumab;
Cáncer colorrectal
metastásico;
RAS natural

Resumen

Objetivo: Efectuar una evaluación de costo-efectividad del esquema panitumumab + FOLFOX como primera línea en pacientes con CCRm RAS-WT vs. el uso de bevacizumab + FOLFOX.

Método: Mediante un modelo de Markov, se evaluó una cohorte hipotética de pacientes a través de 7 estados de salud en ciclos de transición de 2 semanas. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se tomaron del estudio PEAK. El uso de recursos se obtuvo de un panel de 5 oncólogos pertenecientes a 4 hospitales públicos. El costo incluye quimioterapia, seguimiento, eventos adversos, resección de metástasis, segunda línea, cuidados paliativos y gastos funerarios. Se aplican costos del IMSS, con una tasa de descuento del 5% a beneficios y costos con un horizonte a 5 años. Se realizó un análisis de minimización de costos vs. cetuximab debido a la equivalencia en SG según el estudio ASPECCT y resultados similares en SLP y SG en primera línea en población RAS-WT.

Resultados: El costo total con panitumumab es de \$ 1,048,009.42 y de \$ 872,201.70 con bevacizumab, con una media de 3.47 y 2.80 años de vida y una razón costo-efectividad promedio de \$ 25,173 y \$ 25,932, respectivamente, por mes de SG. De la proyección a 10 meses con la terapia anti-EGFR, el costo es de \$ 779,873.60 y \$ 1,119,871.90 con panitumumab y cetuximab, respectivamente, lo cual representa un ahorro de \$ 339,998.30 (30.4%) por paciente.

Conclusiones: Panitumumab como primer tratamiento mejora los parámetros clínicos en pacientes con CCRm RAS-WT y presenta una razón costo-efectividad media similar a bevacizumab en dicha población. Con respecto a cetuximab, panitumumab constituye una estrategia costo-ahorradora para las instituciones de salud pública en México.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Av. Popocatepetl 233-505, Col. Santa Cruz Atoyac, Del. Benito Juárez, CP. 03310, México D.F., México.
Tel.: +(55) 59128858. Móvil: 55 5505 1154.

Correo electrónico: juanvargas@econopharma.net (J.J. Vargas Valencia).

KEYWORDS

Panitumumab;
Bevacizumab;
Metastatic colorectal
cancer;
Wild-type RAS

Cost-Effectiveness Analysis of Panitumumab+FOLFOX in RAS-WT mCRC**Abstract**

Objective: To conduct a cost-effectiveness analysis of panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX as first-line therapy in RAS-WT mCRC patients.

Method: Using a Markov model, a hypothetical cohort of patients was assessed throughout seven health stages in two-week transition cycles. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were taken from the PEAK trial. The use of resources was obtained from a panel of five oncologists at four public hospitals. The costs include chemotherapy, follow-up, adverse events, metastases resection, second-line therapy, palliative care, and funeral expenses. IMSS' costs were applied, with costs and benefits discounted at 5% for a 5-year time line. A cost-minimisation analysis vs. cetuximab was performed due to the OS equivalence according to the ASPECCT trial and similar PFS and OS results as first-line in RAS-WT populations.

Results: Total costs are \$1,048,009.42 for panitumumab and \$872,201.70 for bevacizumab with a mean of 3.47 and 2.80 years of life, and a mean cost-effectiveness ratio per month of OS of \$25,173 and \$25,932, respectively. The 10-month projection for anti-EGFR therapies reveals a total cost of \$779,873.60 for panitumumab and \$1,119,871.90 for cetuximab, which represents savings of \$339,998.30 (30.4%) per patient.

Conclusions: Panitumumab as first-line treatment improves clinical parameters in RAS-WT mCRC patients and has a mean cost-effectiveness ratio similar to bevacizumab in this population. Compared to cetuximab, panitumumab represents a cost-saving strategy for public healthcare institutions in Mexico.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción**Antecedentes**

El cáncer colorrectal es la cuarta neoplasia más común en hombres y la tercera en mujeres a nivel mundial. Cuando la neoplasia es localizada o se encuentra en ganglios linfáticos adyacentes, la supervivencia a 5 años puede ser hasta de un 93%. Sin embargo, cuando se presentan metástasis a sitios distantes, la supervivencia a 5 años es inferior al 10%. En la última década se ha observado una mejora importante en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En parte, esto se debe al desarrollo de fármacos que actúan directamente sobre el soporte nutricional y vascular del tumor, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR)¹.

Algunas mutaciones activadoras en genes como *KRAS* se han establecido como factores predictivos de la eficacia terapéutica de los fármacos anti-EGFR. Los pacientes con mutaciones en el exón 2 de *KRAS* muestran una respuesta inadecuada al tratamiento anti-EGFR. Otras mutaciones en la familia de proteínas *RAS* (*KRAS* o *NRAS*) también se han identificado como biomarcadores predictivos negativos para la terapia anti-EGFR².

Pregunta de investigación

¿Tiene el uso de panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con *RAS* no mutado (*wild-type* [WT]) una razón costo-efectividad promedio inferior frente a bevacizumab +

FOLFOX, evaluados desde la perspectiva de las instituciones de salud del sector público en México?

Objetivo

Llevar a cabo una evaluación de la razón costo-efectividad del uso del esquema panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRM *RAS* WT (exones 2, 3 y 4 de *KRAS* y *NRAS*) en comparación con el uso de bevacizumab desde la perspectiva de las instituciones del sector público de salud en México.

Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes con enfermedad metastásica consiste en prolongar la vida y mejorar la calidad de la misma. La selección del tratamiento adecuado depende de las características del tumor, así como de la expresión de EGFR y del estado de mutación de las distintas proteínas *RAS*³. La guía norteamericana sobre cáncer de colon de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network) recomienda la terapia neoadyuvante por 2 a 3 meses con el esquema FOLFIRI o FOLFOX y adicionalmente bevacizumab o panitumumab, o FOLFIRI + cetuximab (*KRAS/NRAS* WT únicamente). En los pacientes con tumores no resecables se recomiendan los mismos esquemas como terapia sistémica⁴. Las guías europeas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Clinical Oncology) recomiendan el uso de los esquemas FOLFIRI o FOLFOX como terapia de base en pacientes con CCRM, y la búsqueda rutinaria de marcadores pronósticos que permitan seleccionar la terapia adecuada en cada paciente. El empleo de anticuerpos monoclonales

Tabla 1 Incidencia de mutaciones en pacientes con CCRm

Mutación		Frecuencia
<i>KRAS</i> exón 2 (codón 12 y 13) 36 ⁶ - 42 ⁷ %	<i>KRAS</i> exón 3	6.8%
	<i>KRAS</i> exón 4	9.3%
	<i>NRAS</i> exón 2	7.6%
	<i>NRAS</i> exón 3	5.1%
	<i>NRAS</i> exón 4	3.4%

contra el factor de crecimiento del endotelio vascular o contra EGFR debe ser considerado en todos los pacientes, puesto que incrementan la supervivencia⁵.

Biomarcadores y factores predictivos de respuesta al tratamiento

Los miembros de la familia de proteínas *RAS* actúan como transductores e integradores de señales para factores de crecimiento de superficie, lo cual resulta en proliferación celular, resistencia a la apoptosis e invasividad. La familia de genes *RAS* está integrada por *HRAS*, *NRAS* y *KRAS*. Hasta un 40% de los casos de CCR presentan mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, lo cual se manifiesta en la falta de efectividad de las terapias contra el EGFR. Otras mutaciones menos frecuentes en *K-* y *NRAS* también se han encontrado en casos de CCR y algunos estudios han indicado que estas mutaciones también se asocian a resistencia e incluso a efectos nocivos con panitumumab. La frecuencia de las principales mutaciones en genes de proteínas *RAS* se muestra en la tabla 1.

En la extensión del análisis del estudio PRIME⁹ se encontraron mutaciones activadoras de *RAS* adicionales en el 17% de los pacientes con *KRAS*-WT (exón 2) (16% en el brazo con panitumumab + FOLFOX y 17% en el brazo con FOLFOX), situación que reduce el tamaño de la población elegible a recibir tratamiento con panitumumab. Es necesario identificar las mutaciones para evitar el uso inadecuado de recursos y potencializar los beneficios (fig. 1).

Método

Descripción de la tecnología a evaluar

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano tipo IgG2 que se une al EGFR con mayor afinidad que

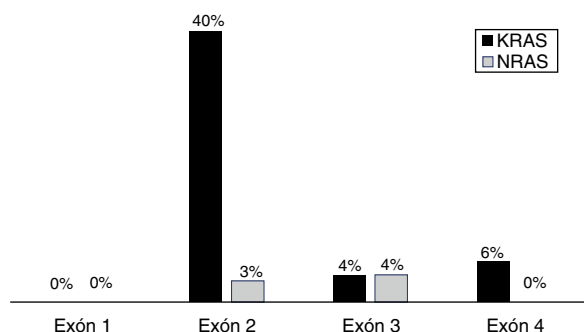


Figura 1 Prevalencia de mutaciones adicionales en el exón 2 en la población con *KRAS* WT.

Mutaciones en el exón 2 de *KRAS* previamente identificadas.

Fuente: Douillard et al., 2013².

el ligando natural. Aprobado por el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con *KRAS* no mutado (natural) en combinación con quimioterapia con los esquemas FOLFOX (primera línea) y FOLFIRI (segunda línea) o como monoterapia tras el fracaso de la quimioterapia convencional¹⁰. Se administra como infusión intravenosa (IV) en dosis de 6 mg/kg cada 2 semanas. Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando de EGFR e inhibe la dimerización y consecuente autofosforilación del receptor inducidas por ligandos conocidos de EGFR. La unión de panitumumab a EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleucina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular¹¹.

Comparadores

Se define como el comparador a bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la angiogénesis mediante el antagonismo de la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular humano y que se administra mediante infusión IV a dosis de entre 5 y 10 mg/kg una vez cada 2 semanas¹². Su elección obedeció a la posibilidad de comparar ambos fármacos directamente a partir del análisis extendido del estudio PEAK (Schwartzberg et al. 2014), en el que se incluyó a pacientes en quienes se investigaron mutaciones no sólo en *KRAS* (exones 3 y 4), sino también en los exones 2, 3 y 4 de *NRAS*. En este estudio se comparó la eficacia de panitumumab + FOLFOX6 frente a bevacizumab + FOLFOX6 en el tratamiento del CCRm en pacientes con *KRAS* y *NRAS* inicialmente sin mutaciones (WT).

Efectividad

Se observó una supervivencia libre de progresión (SLP) de 13 meses con panitumumab en comparación con 9.5 meses con bevacizumab, así como una supervivencia global (SG) de 41.3 meses frente a 28.9 meses en cada grupo, respectivamente (Estudio PEAK)¹³.

Seguridad

El perfil de seguridad reportado en el estudio PEAK¹³ resultó similar a lo reportado en estudios anteriores, sin que se observara ningún evento nuevo adicional. En el análisis de la subpoblación con *RAS* WT, el evento adverso más serio y más frecuentemente reportado fue la embolia pulmonar, sin ninguna diferencia superior al 5% en la incidencia de eventos adversos serios entre ambas alternativas. Sin embargo, el 5 y el 9% de los pacientes tratados con panitumumab y bevacizumab, respectivamente, experimentaron eventos adversos fatales. Adicionalmente, se analizó la presencia de reacciones serias a la administración del fármaco. Algunas de estas reacciones a la infusión pueden incluir obstrucción de vías aéreas de aparición súbita, urticaria, hipotensión o paro cardíaco (Kang y Saif, 2007)¹⁴. El 2% de los pacientes bajo tratamiento con panitumumab y el 5% de quienes recibieron bevacizumab reportan reacción en el sitio de infusión grado 3; no se reportó ningún evento grado 4 o 5.

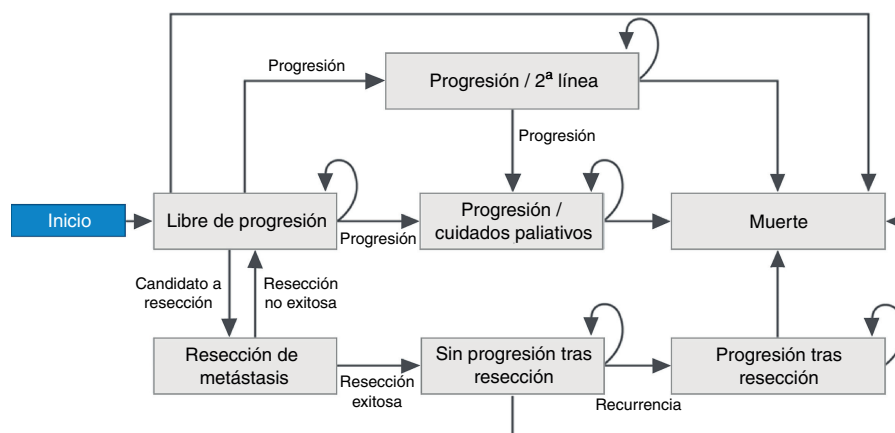


Figura 2 Modelo de Markov en primera línea.

Tipo de evaluación

La evaluación económica de panitumumab + FOLFOX frente al manejo con bevacizumab + FOLFOX como primera línea en pacientes con CCRm con RAS WT en instituciones del sector público de salud en México se realizó mediante el desarrollo de un modelo de Markov que simula el curso clínico de una cohorte hipotética de 1,000 pacientes. Como criterios de valoración de la efectividad se emplean la SG y la SLP. La simulación se efectúa en ciclos de transición de 2 semanas de duración, con un horizonte temporal a 60 meses (horizonte suficiente para captar los costos y los beneficios de los tratamientos) y se aplica una tasa de descuento del 5% anual sobre los costos y beneficios clínicos. Los resultados se expresan mediante la razón costo-efectividad promedio, la cual indica el costo que habría que pagar con panitumumab y con bevacizumab por unidad de SG ganada.

Descripción del análisis conducido

La evaluación de los esquemas de tratamiento se realizó mediante un modelo de Markov que simula el curso clínico de una cohorte de pacientes con CCRm con *KRAS* (exones 2, 3 y 4) y *NRAS* (exones 2, 3 y 4) no mutados (*RAS* WT). Una vez que el paciente es diagnosticado o reestadificado inicia un tratamiento sistémico con bevacizumab o panitumumab en combinación con FOLFOX (fig. 2).

La evolución del paciente se evalúa a medida transita por los diferentes estados de salud del modelo:

- Los pacientes inician la simulación en el estado libre de progresión, donde reciben tratamiento con panitumumab o bevacizumab hasta que la enfermedad progresa o son sometidos a resección de metástasis o mueren. Aquellos pacientes que suspenden tratamiento debido a la presencia de eventos adversos graves permanecen en dicho estado hasta que la enfermedad progresa.
- La duración del ciclo de transición se definió en 2 semanas, acorde con la duración del ciclo de tratamiento.
- Las probabilidades de transición a lo largo del modelo se estimaron a partir de los resultados de SLP y SG del estudio PEAK y se ajustaron conforme a una distribución

Weibull para extrapolar los resultados más allá del tiempo de seguimiento del estudio.

- El escenario base sobre el porcentaje de pacientes sometidos a resección de metástasis y la tasa de éxito de la intervención se define conforme a lo reportado por el panel de médicos expertos (11% de intento de resección y 80% de tasa de éxito con panitumumab y 22.2% de resección y una tasa de éxito del 71% con bevacizumab). Sin embargo, se consideran 2 escenarios adicionales para evaluar las repercusiones que esta variable tiene sobre el resultado global del modelo: el primero asumiendo los mismos porcentajes reportados en el estudio PEAK (13.6% de intento de resección y 66.7% de tasa de éxito con panitumumab y 11% de resección y tasa de éxito del 77.8% con bevacizumab) y el segundo asumiendo que no se efectúa resección del sitio de metástasis (0% de intentos).
- Cuando los pacientes progresan o suspenden la primera línea de tratamiento debido a eventos adversos, pueden pasar a una segunda línea de terapia (tratamiento activo) o recibir manejo paliativo; en ambos casos, el porcentaje de pacientes asignados a cada tratamiento es definido por el panel de médicos expertos de acuerdo con la práctica habitual en sus instituciones. Los tratamientos incluyen: anti-EGFR + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFIRI, FOLFIRI solo y cuidados paliativos.
- El análisis se efectúa para un horizonte temporal de 60 meses, horizonte suficiente para cubrir los costos y los beneficios asociados a los tratamientos. La perspectiva utilizada en esta evaluación es la del Sistema Nacional de Salud pública y se aplican costos del IMSS.

Uso de recursos

La realización de un análisis farmacoeconómico que resulte relevante al contexto nacional es determinada por la calidad de la información que la alimenta y la coherencia de los supuestos empleados en el modelo de evaluación con la práctica clínica en México. Por tal motivo, se integró un panel de médicos expertos, con el objeto de identificar el perfil del paciente y de la práctica clínica habitual en el tratamiento del CCRm en instituciones de salud pública en México.

Tabla 2 Costo promedio por ciclo de 14 días de tratamiento citotóxico por tipo de esquema

Esquema		Dosis	Costo ^a
FOLFOX			
Oxaliplatino	85 mg/m ² IV día 1		\$ 881.45
Leucovorin	400 mg/m ² día 1		\$ 2,378.50
5-FU	400 mg/m ² IV en bolo × 2 días;	600 mg/m ² IV día × 2 días	\$ 91.38
			\$ 137.07
		Total	\$ 3,488.41
FOLFIRI			
Irinotecan	180 mg/m ² IV en 30-90 min día 1		\$ 2,040.5
Leucovorin	400 mg/m ² día 1		\$ 2,378.50
5-FU	400 mg/m ² IV en bolo × 2 días;	600 mg/m ² IV día × 2 días	\$ 91.38
			\$ 137.07
		Total	\$ 4,601.77
Panitumumab	6 mg/kg IV en 1 h días 1 cada 2 semanas	4 viales de 100 mg	\$ 30,796.80
Bevacizumab	5 mg/kg día 1 cada 2 semanas	4 viales de 100 mg Un vial de 400 mg	\$ 21,430.64 \$ 19,468.68

^a Los costos de los esquemas de quimioterapia se estiman por vial conforme la dosis recomendada, es decir, una vez que un vial es abierto, el contenido sobrante no puede ser usado en otro paciente (se contabiliza como desperdicio). Se considera un peso promedio de 67 kg de acuerdo con los datos reportados por Fuchs Tarlovsky y Gutiérrez Salmeán, 2008¹⁵, quienes evaluaron el estado nutricional de 117 pacientes con cáncer (26% de mujeres con cáncer de colon y 33% de hombres con cáncer de colon, gástrico y recto) atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital General de México y una superficie corporal de 1.70 m² estimada según la fórmula de Dubois y Dubois $1.70 = \sqrt{((67 \text{ kg} \times 155 \text{ cm})/3,600)}$. Los costos de los AcMo se estiman por vial para un peso promedio de 67 kg y una superficie corporal de 1.70 m².

El panel se conformó con 5 oncólogos médicos pertenecientes a 4 instituciones de salud pública: uno del Instituto Nacional de Cancerología, uno del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la SSA, 2 médicos del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y uno más del Hospital General Naval de Alta Especialidad de la SEMAR. Para la recolección de datos se desarrolló un instrumento en el que se recolectó información sobre el perfil del paciente, esquemas de tratamiento, monitorización y seguimiento médico, atención de eventos adversos, procedimientos quirúrgicos y cuidados paliativos.

Se incluyen los costos médicos directos, dentro de los que se contempla: el costo de la primera línea de tratamiento, el cual incluye una terapia dirigida + quimioterapia; la atención de eventos adversos grado 3/4; el soporte y seguimiento médico (consultas y estudios); la resección de metástasis (cirugía); el costo del tratamiento de 2^a línea; el costo del tratamiento paliativo, y los gastos funerarios.

- **Prueba para detección de mutaciones en RAS.** Todos los pacientes en el brazo con panitumumab son evaluados para detectar mutaciones en RAS.
- **Soporte y seguimiento médico.** Se aplica el costo de una consulta de oncología médica cada 4 semanas para valoración y una tomografía computarizada cada 8 semanas.
- **Tratamiento.** Se incluye en el análisis el costo de los anticuerpos monoclonales y el costo de la quimioterapia, la administración y el seguimiento médico. El costo de panitumumab fue proporcionado por Amgen México; el costo del resto de los fármacos (irinotecán, 5-fluorouracilo, leucovorin, bevacizumab y oxaliplatino) se obtuvo de los costos publicados en el portal del Sistema Electrónico de compras del IMSS (compras.imss.gob.mx). Los costos

de cada medicamento son calculados por ciclo conforme a las dosis recomendadas de cada uno de ellos (tabla 2).

- **Resección metástasis.** El costo de la cirugía de resección del sitio de metástasis en aquellos pacientes con respuesta adecuada y viabilidad de resección se estimó a partir de la relación de insumos y procedimientos reportados por el panel de médicos consultados. Se incluyen cirugía, hospitalización, consultas y pruebas de laboratorio, obteniéndose un total de \$ 67,178.08.
- **Eventos adversos.** El costo de los eventos adversos por grado fue tomado de las cédulas médico-económicas (grupos relacionados de diagnóstico [GRD]) publicadas por el IMSS¹⁶ y actualizadas a precios del 2014 de conformidad con la información acumulada reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía¹⁷. El costo de aquellos eventos adversos no identificados en los GRD se estimó a partir del manejo reportado por el panel de médicos expertos. El costo del manejo médico de la reacción en el sitio de la infusión se calculó a precios del IMSS conforme al manejo descrito por Kang y Saif, 2007¹⁴.

Si bien la toxicidad cutánea es un evento adverso frecuente, se puede reducir su incidencia hasta en un 50% con medidas generales que incluyen humectantes, doxiciclina y corticoides tópicos (Lacouture et al., 2010)¹⁸, lo que equivaldría a una reducción del 50% en el costo previsto de \$ 11.41 y 4.57 con bevacizumab y panitumumab, respectivamente (costo total de atención de \$ 228.27, con una incidencia del 2% de reacciones grado 3 con panitumumab), es decir, un costo por concepto de atención de una reacción en el sitio de la infusión de \$ 5.71 y \$ 2.28, respectivamente, por paciente. Por tal motivo, en el presente análisis no se incluyen los costos de atención de dichos eventos adversos, por el bajo impacto

Tabla 3 Parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad

Parámetro	Media	Intervalo	
<i>Resección de metástasis</i>	\$ 67,178.08	\$ 53,742.47	\$ 100,767.13
<i>Esquema panitumumab + mFOLFOX6</i>	18.10	14.48	21.65
(núm. de ciclos)	11.20	8.96	21.65
<i>Esquema bevacizumab + mFOLFOX6</i>	14.10	11.28	21.65
(núm. de ciclos)	10.50	8.40	21.65
<i>Terapias subsecuentes (núm. de ciclos)</i>			
Anti-EGFR + FOLFOX	17.0	13.62	22.13
Anti-EGFR + FOLFIRI	17.0	13.62	22.13
Bevacizumab + FOLFOX	14.4	11.54	18.76
Bevacizumab + FOLFIRI	14.4	11.54	18.76
FOLFOX	11.5	9.23	15.00
FOLFIRI	11.5	9.23	15.00
<i>Tratamiento paliativo (costo ciclo)</i>	\$ 3,306.06	\$ 2,644.85	\$ 3,967.27
<i>Pacientes sometidos a resección</i>			
Panitumumab + mFOLFOX6	11.0%	5.0%	22.0%
Bevacizumab + mFOLFOX6	22.0%	5.0%	22.0%
<i>Resección exitosa</i>			
Panitumumab + mFOLFOX6	80.0%	65.0%	85.0%
Bevacizumab + mFOLFOX6	71.0%	65.0%	85.0%
Tiempo hasta la resección (semanas)	27.1	24.39	29.81

que representan en el costo previsto del tratamiento y las relaciones costo-efectividad.

- **Manejo paliativo.** El costo del manejo sintomático del paciente que ha progresado fue definido por el panel de médicos expertos en \$ 3,306.06 (rango: \$ 1,516.74-\$ 7,728.98) cada 2 semanas e incluye medicamentos para el manejo del dolor (buprenorfina, dexametasona, diclofenaco, fentanilo, ketorolaco, morfina, ondansetrón, oxígeno domiciliario, paracetamol, senósidos AB y tramadol), así como consultas y estudios de seguimiento. Los esquemas más frecuentes son: buprenorfina 0.2 mg c/8 h por un mes, tramadol-paracetamol 37.5-325 mg c/6 h × 30 días, morfina 15mg c/8 h y fentanilo un parche c/3 días por un mes. Adicionalmente, se incluyen los gastos generados al final de la vida, los cuales se toman de la compensación que otorga el IMSS a las familias del paciente fallecido por concepto de gastos funerarios (\$ 4,037.40), equivalente a 60 salarios mínimos en el Distrito Federal¹⁹, que para el año de 2014 es de \$ 62.29 (Comisión Nacional de los Salarios Mínimos, 2014²⁰).
- **Tasa de descuento.** Por tratarse de una evaluación con un horizonte temporal a 60 meses, se emplea una tasa de descuento del 5% anual a los beneficios clínicos y a los costos.

Análisis de sensibilidad

Se efectuó un análisis multivariante de sensibilidad con las variables clave del modelo: número de ciclos de los esquemas de primera y segunda línea, costo de la resección de metástasis, costo de la terapia paliativa, porcentaje de pacientes sometidos a resección, tasa de éxito de la resección y media del tiempo transcurrido hasta que se llevó a cabo la intervención. Los valores utilizados en el caso base

y los rangos de variación de cada una de las variables se muestran en la tabla 3.

Cada parámetro es generado aleatoriamente dentro de los rangos definidos, con cada nuevo valor se evalúa el modelo y se guarda el resultado, y una vez que se han generado 1,000 simulaciones, se obtienen medias e intervalos de confianza (IC) sobre cada una de las salidas del modelo.

Análisis de minimización de costos con el uso de antirreceptor del factor de crecimiento epitelial

Actualmente, a nivel institucional se dispone de otro anti-EGFR (cetuximab, clave: 010.000.5475.00 y 010.000.5475.01) aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, ante la falta de evidencia comparativa directa entre ambas terapias, el análisis se limitó a la cuantificación del costo de la atención como primera línea en pacientes con CCRm RAS WT.

Resultados

Del modelo de evaluación se obtiene el costo promedio previsto de atención por paciente con panitumumab y bevacizumab desde el inicio de la primera línea hasta la muerte, donde se manejan costos por conceptos como la prueba para el diagnóstico de mutaciones (prueba RAS), primera línea de tratamiento, eventos adversos, resección de metástasis, segunda línea de tratamiento, consultas médicas, monitorización de la enfermedad, cuidados paliativos y gastos funerarios, lo cual arroja un costo total por paciente de \$ 1,048,009.42 con el esquema de panitumumab + mFOLFOX6, y de \$ 872,201.70 con bevacizumab + mFOLFOX6, donde el costo total de la atención previa a la progresión de la enfermedad representa el 68.4% y el 51.7% del costo

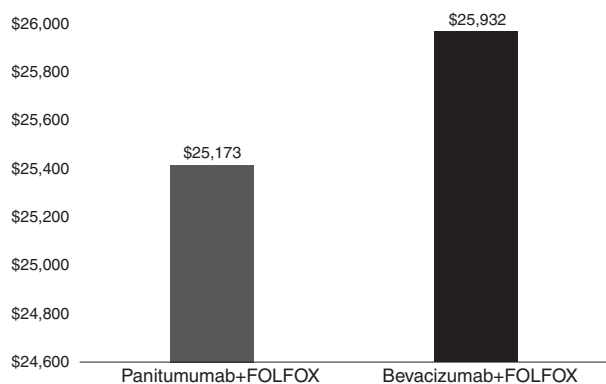


Figura 3 Análisis de costo-efectividad promedio.

total en los grupos tratados con panitumumab y bevacizumab, respectivamente, con un costo por mes de SG de \$ 25,173 con panitumumab y de \$ 25,932 con bevacizumab. Por lo tanto, se obtiene una reducción de \$ 759 por mes de sobrevida global con el uso de panitumumab en el escenario base (fig. 3).

En el análisis de sensibilidad se obtiene un costo previsto de atención con panitumumab de \$ 1,055,020.05 (IC del 95%, \$ 1,048,139.51-\$ 1,061,900.59) y con bevacizumab de \$ 973,632.13 (IC del 95%, \$ 965,350.40-\$ 981,913.86). A partir de estos valores se obtiene nuevamente el costo por mes de SG (razón costo-efectividad promedio) de \$ 25,244.69 (IC del 95%, \$ 25,075.13-\$ 25,414.25) con panitumumab y de \$ 30,209.49 (IC del 95%, \$ 29,929.64-\$ 30,489.34) con bevacizumab. Esta tendencia favorable a panitumumab es resultado del diferencial en los meses de SG reportado en el estudio PEAK de 41.3 meses frente a 28.9 meses con bevacizumab (fig. 4).

Análisis de minimización de costos con el uso de antirreceptor del factor de crecimiento epitelial

Panitumumab y cetuximab son inhibidores del EGFR y ambos han sido evaluados recientemente como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm RAS WT en los estudios PRIME-extensión², PEAK¹³, OPUS⁸ y FIRE-3²¹ (tabla 4).

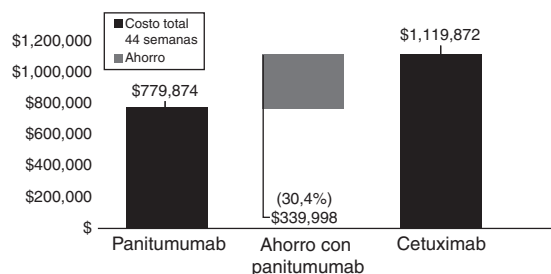


Figura 5 Ahorro a 44 semanas con el uso de panitumumab.

Si bien panitumumab parece producir mayores beneficios que cetuximab en la SG vs. sus respectivos brazos de control, panitumumab presenta ganancias de entre 5.8 y 12.4 meses vs. los controles, en tanto que cetuximab reporta ganancias de entre 2.9 y 7.5 meses vs. los controles. No existen actualmente estudios que los comparen directamente en población con RAS WT. El único antecedente de comparación directa entre ambos agentes anti-EGFR es el estudio ASPECCT, el cual evaluó su uso como monoterapia en pacientes con KRAS WT y fue diseñado para demostrar no inferioridad. Por lo tanto, la evaluación se realizó en términos de costos y únicamente se incluyen el costo de la terapia anti-EGFR y el costo de la infusión (tabla 5).

Los resultados se proyectan a un horizonte temporal de 10 meses, conforme a la mediana mínima de SLP reportada para panitumumab y cetuximab en población con RAS WT en los estudios PRIME-extensión y FIRE-3.

Como se muestra en la figura 5, el uso de panitumumab genera un ahorro del 30% para las instituciones públicas de salud, lo cual equivale a reducir el gasto por concepto de terapia anti-EGFR en \$ 339,998.30 por paciente en un periodo de 10 meses.

Conclusiones

El uso de panitumumab (Vectibix®) como primera línea de tratamiento en adición a una quimioterapia basada en oxaliplatino incrementa significativamente la SLP y mejora en gran medida la SG con respecto al uso de bevacizumab en pacientes con CCRm RAS WT (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS), lo cual se traduce en una mejora en los parámetros

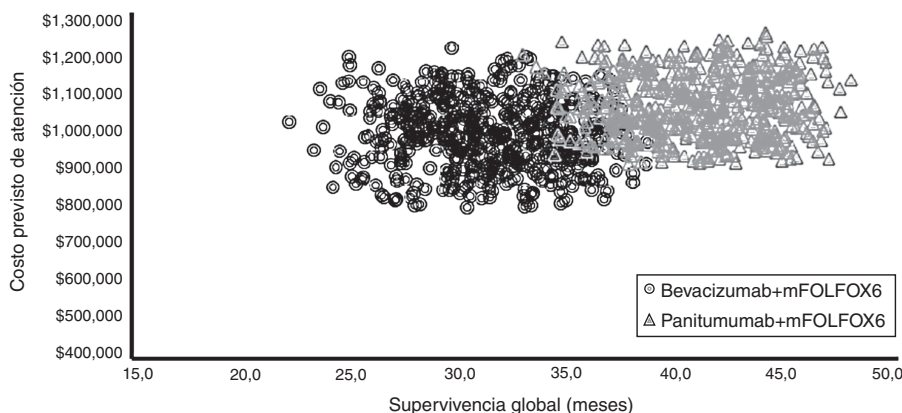


Figura 4 Análisis de costo-efectividad promedio.

Tabla 4 Estudios empleados en el análisis

Estudio	Control	Mutaciones descartadas	Resultado (meses)	Ganancia en salud (meses)
PEAK	Panitumumab + FOLFOX6	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 13.0 m vs. 9.5 m	SLP + 3.5 m
	Bevacizumab + FOLFOX6	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 41.3 m vs. 28.9 m	SG + 12.4 m
PRIMEextensión	Panitumumab + FOLFOX4	<i>KRAS</i> exones 2, 3 y 4; <i>NRAS</i> exones 2, 3, 4; <i>BRAF</i> exón 15	SLP 10.1 m vs. 7.9 m	SLP + 2.2 m
	FOLFOX 4 solo		SG 26.0 m vs. 20.2 m	SG + 5.8 m
FIRE-3extensión	Cetuximab + FOLFIRI	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 10.4 m vs. 10.2 m	SLP + 0.2 m
	Bevacizumab + FOLFIRI	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 33.1 m vs. 25.6 m	SG + 7.5 m
OPUS extensión	Cetuximab + FOLFOX4	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 12.0 m vs. 5.8 m	SLP + 6.2 m
	FOLFOX 4 solo	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 20.7 m vs. 17.8 m	SG + 2.9 m

Tabla 5 Costo por ciclo de 2 semanas

Parámetro	Cada 2 semanas Panitumumab	Primera semana Cetuximab	Semana 2 en adelante Cetuximab
Precio presentación ^a	\$ 7,699.20	\$ 4,122.45	\$ 4,122.45
Costo mg	\$ 76.99	\$ 41.22	\$ 41.22
Dosis requerida	6 mg/kg	400 mg/m ²	250 mg/m ²
Dosis ciclo ^b	390 mg	680 mg	425 mg
Viales requeridos ^c	4 viales	7 viales	5 viales
Costo farmacológico	\$ 30,796.80	\$ 28,857.15	\$ 20,612.25
Costo infusión ^d	\$ 4,652.00	\$ 4,652.00	\$ 4,652.00
Costo total por aplicación	\$ 35,448.80	\$ 33,509.15	\$ 25,264.25
Costo total por ciclo de 2 semanas	\$ 35,448.80	\$ 58,773.40	\$ 50,528.50

^a Precio por presentación de cetuximab-costos publicados en el portal del Sistema Electrónico de Compras del IMSS (<http://compras.imss.gob.mx>); el costo de panitumumab fue proporcionado por Amgen México.

^b Se considera un peso promedio de 65 kg y una superficie de masa corporal de 1.7 m².

^c El número total de viales se calcula suponiendo que el medicamento sobrante no es utilizado en otro paciente, se presume desperdicio.

^d Los precios se toman de los «Costos unitarios por nivel de atención médica para 2014 para el IMSS», publicados en el Diario Oficial de la Federación el día 29 de abril del 2014²².

clínicos de este grupo de pacientes (aproximadamente un 43% del total de los pacientes con CCRm) que, aunada a la evaluación de su razón costo-efectividad media con base en el costo por mes de SG, permite a panitumumab posicionarse como el anticuerpo monoclonal con la mejor relación costo-efectividad en pacientes con RAS WT.

Al efectuar la evaluación económica centrada en el uso de agentes anti-EGFR, se observa que el uso de panitumumab constituye una estrategia costo-ahorradora, con una reducción en los costos totales de tratamiento y administración para las instituciones de salud pública.

Financiamiento

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de AMGEN México, sin que esto generara ningún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se extiende un cordial agradecimiento a los médicos con los que se integró un panel de expertos con objeto de identificar el perfil del paciente y práctica clínica habitual en el tratamiento del CCRm en instituciones de salud pública en México:

María del Consuelo Díaz Romero, del Instituto Nacional de Cancerología; Fidel David Huitzil Meléndez, del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la SSA; Miguel Ángel Pluma Jiménez, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS; Miguel Quintana Quintana, del

Hospital General Naval de Alta Especialidad de la SEMAR, y Juan Alejandro Silva, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

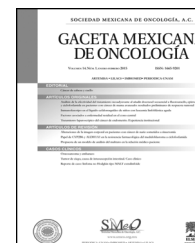
Referencias

1. Zinser SJW, Rodríguez RJ, Villalobos VR, et al. Use of bevacizumab in metastatic colorectal cancer report from the Mexican opinion and analysis forum on colorectal cancer treatment with bevacizumab (September 2009). *Drugs R D* 2. 2011;11(2):101–11.
2. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023–34.
3. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy. NICE technology appraisal guidance 242. January 2012. [Consultado 1 de septiembre 2014]. Disponible en: www.nice.org.uk/ta242.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2014. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Registro necesario.
5. Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23:2479.
6. Fernández MA, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer*. 2011;2:344–58.
7. Peeters M, Oliner KS, Parker A, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase 3 study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1902–12.
8. Tejpar S, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *J Clin Oncol*. 2014;32 Suppl 3 [abstract LBA444]. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.onclive.com/conference-coverage/gcs-2014/RAS-Mutational-Analyses-in-mCRC-Trials-Highlight-Need-to-Think-Beyond-KRAS#sthash.lDgDgUz.dpuf>.
9. Price T, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):569–79.
10. Cuarta y quinta actualizaciones de la edición 2012 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1/11/2013. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5320527&fecha=01/11/2013.
11. Highlights of Prescribing Information, FDA prescribing information: Panitumumab. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://pi.amgen.com/united_states/vectibix/vectibix_pi.pdf.
12. Highlights of Prescribing Information, FDA prescribing information: bevacizumab. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.gene.com/download/pdf/avastin-prescribing.pdf>.
13. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *JCO*. 2014;32(21):2240–7.
14. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer —identification, prevention, and management. *J Support Oncol*. 2007;5(9):451–7.
15. Fuchs Tarlovsky V, Gutiérrez Salmeán G. Situación nutricional en pacientes oncológicos internados en un hospital público de la ciudad de México. *Rev cubana med [revista en la Internet]*. 2008;47(2). [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000200004&lng=es.
16. Costo médico técnico. Grupos relacionados con el diagnóstico. Dirección de Prestaciones Médicas. División de Economía de la Salud. IMSS 2008.
17. Portal electrónico del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Inflación acumulada de 129.8% durante el periodo comprendido entre el 1/01/08 al 1/04/14. [Consultado 6 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/indiceprecios/calculadorainflacion.aspx>.
18. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1351–7.
19. Portal electrónico del Instituto Mexicano del Seguro Social, Gobierno de la República-Tramites. [Consultado 1 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/tramites/imss01010>.
20. Portal electrónico de la Comisión Nacional de los Salarios Mínimos, STPS. [Consultado 2 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.conasami.gob.mx/nvos.sal.2014.html>.
21. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–75.
22. ACUERDO ACDO.SA3.HCT.040414/73.P.DF dictado por el H. Consejo Técnico en la sesión ordinaria celebrada el 4 de abril de 2014, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para el año 2014. [Consultado 2 de septiembre 2014]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5342538&fecha=29/04/2014



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



Rafael Medrano Guzmán^{a,b,c,*}, Nelly Kinakú Meza Bautista^d,
Juan Rodríguez Silverio^e y Gabriel González Ávila^a

^a Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

^b Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina Armada de México, México D.F., México

^c Academia Mexicana de Cirugía, México D.F., México

^d IMSS, México D.F., México

^e IPN, México D.F., México

Recibido el 19 de mayo de 2015; aceptado el 31 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Tumores del estroma
gastrointestinal;
Mesénquima;
Metástasis;
Imatinib

Resumen

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal son lesiones mesenquimatosas derivadas de las células intersticiales de Cajal. El tratamiento más efectivo en la enfermedad primaria localizada es la cirugía. Con imatinib como tratamiento neoadyuvante en las lesiones de alto riesgo o en enfermedad metastásica, la supervivencia a 5 años ha aumentado a cerca del 80%. El objetivo del presente trabajo consiste en analizar los factores pronósticos que determinan la recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad en este tipo de tumores.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Pacientes del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, con confirmación histológica y tratamiento quirúrgico de la lesión primaria.

Resultados: Se identificaron 66 pacientes; la localización más frecuente fue el estómago (66.6%), seguido por el intestino delgado (28.7%) y el colon (1.54%). El 7.57% presentó metástasis en el momento del diagnóstico: 4.54% (3) en hígado y 3.03% (2) en peritoneo. El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm (2.2 a 38 cm). La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 82%, y la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 61%. En el caso de la supervivencia global, la localización de la lesión fue el único factor que mostró significación estadística, con $p=0.0054$.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy.net.mx (R. Medrano Guzmán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.002>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Gastrointestinal
stroma tumours;
Mesenchyma;
Metastasis;
Imatinib

Conclusión: La localización del tumor, el tamaño, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con imatinib fueron estadísticamente significativos como factores pronósticos de recurrencia de la enfermedad. La localización de la lesión fue el único factor que mostró significación estadística como factor pronóstico de supervivencia global.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic factors of recurrence and survival in gastrointestinal stroma tumours. Experience of the Oncology Hospital, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Abstract

Introduction: Gastrointestinal stroma tumours are mesenchymal lesions derived from Cajal interstitial cells. The most effective treatment in primary localised disease is surgery. With imatinib as neoadjuvant treatment in high-risk lesions or metastatic disease, 5-year survival has increased to nearly 80%. The purpose of this work is to analyse prognostic factors that determine recurrence and disease-free survival in this type of tumour.

Material and methods: Observational, retrospective, longitudinal study of patients from the Oncology Hospital, CMN Siglo XXI, with histological confirmation and surgical treatment of the primary lesion.

Results: Sixty-six patients were identified. The most common tumour site was the stomach (66.6%), followed by small bowel (28.7%), and colon (1.54%). At the time of diagnosis, 7.57% had metastasis: 4.54% (3) in the liver and 3.03% (2) in the peritoneum. The mean size of tumours was 10.84 cm (2.2 to 38 cm). Overall 5-year survival was 82%, and 5-year recurrence-free survival was 61%. In the case of overall survival, the site of the lesion was the only factor showing statistical significance, with $P = .0054$.

Conclusion: Tumour location and size, number of mitoses, risk group, and adjuvant treatment with imatinib were statistically significant as prognostic factors of disease recurrence. Lesion location was the only factor that showed statistical significance as a prognostic factor of overall survival.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) son lesiones mesenquimatosas derivadas de las células intersticiales de Cajal^{1,2}; esta definición fue utilizada por primera vez en 1983 por Mazur y Clark³. Los TEGI representan el 0.1-0.3% de las neoplasias gastrointestinales y 10-15% de todos los sarcomas⁴. La incidencia estimada de este tipo de neoplasia en Europa es de 1.5/100,000/año⁵.

Por lo general, los TEGI se presentan en adultos (media de edad de 55-60 años) y rara vez en personas jóvenes. Las presentaciones pediátricas representan el 1-2% del total de casos y constituyen una entidad clínica y patológica diferente. Predominan ligeramente en el sexo masculino⁶. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen casos asociados a mutaciones hereditarias en la línea germinal (síndrome familiar de TEGI)⁷.

Hasta el 95% de los tumores del estroma gastrointestinal son positivos al receptor de tirosina cinasa CD117 (gen KIT) y también pueden ocurrir mutaciones en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA), aunque con menor frecuencia (5-8%). Se han descrito

TEGI sin mutaciones en KIT o PDGFRA, los cuales son conocidos como TEGI nativos^{8,9} y pueden ser identificados por el marcador *Discovered On GIST DOG1* (descubierto en TEGI).

Aproximadamente el 70% de los TEGI presenta síntomas¹⁰, entre los cuales los más frecuentes son sangrado del tubo digestivo (> 50%), obstrucción intestinal (35%) y dolor abdominal (20%)¹¹. Hasta un 20% puede cursar asintomático o con síntomas sumamente inespecíficos.

Las localizaciones más frecuentes son estómago (60%), seguido por intestino delgado (yeyuno e íleon 30%, duodeno 5%) y colon (4%). Los TEGI extragastrointestinales surgen del epiplón, el mesenterio y el retroperitoneo¹⁰. Su tamaño es variable, y oscila entre menos de 3 cm hasta más de 35 cm^{10,12}.

Cerca del 50% de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico, comúnmente al hígado y al peritoneo; las metástasis al hueso y al cerebro son raras y ocurren de manera muy tardía en el curso de la enfermedad¹²⁻¹⁵.

Casi todos los TEGI presentan el potencial para recidivar tras la resección quirúrgica completa del tumor primario. La tasa de recurrencia a 5 años es superior al 50%, con una media de supervivencia libre de recurrencia de 18 a

24 meses¹⁶. Los sitios más frecuentes de recurrencia son el hígado (67%), seguido por el peritoneo. Los pacientes con recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico presentan enfermedad resecable en el 26-30% de los casos. La tasa de supervivencia a 5 años es de entre el 35% y el 65%. En los pacientes con enfermedad no resecable la media de supervivencia es de 10 a 20 meses^{11,17-22}.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Los pacientes seleccionados para el estudio fueron aquellos con diagnóstico histológico de TEGI y con tratamiento quirúrgico de la lesión primaria, admitidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1991 y el 30 de abril de 2012. Fueron excluidos los pacientes con expediente clínico incompleto o falta de corroboración del diagnóstico histológico por parte del Departamento de Patología del Hospital de Oncología.

Las variables evaluadas como factores pronósticos fueron la edad (menores y mayores de 50 años), el género, la presencia o ausencia de comorbilidades, el tamaño de la lesión primaria (≤ 5 cm, > 5 cm, ≤ 10 cm y > 10 cm), localización, número de mitosis por 50/CSF (≤ 5 y > 5), perfil de inmunohistoquímica (CD117, CD34, S-100, desmina y actina de músculo liso), presencia o ausencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, tipo de cirugía (multiestructural y no multiestructural), rotura de la cápsula del tumor, grupo de riesgo (de acuerdo con la clasificación de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU.) y tratamiento con imatinib.

Los análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad actuariales fueron calculados a 12, 36, 60 y 120 meses.

Resultados

Características clínicas

Entre el 1 de enero de 1991 y el 30 de abril de 2012 se encontraron 66 pacientes con diagnóstico histopatológico de TEGI, en quienes se pudo realizar la resección tumoral y que contaban con expediente clínico completo. La media de la edad fue de 58 años (rango de 24 a 89); de los 66 pacientes 28 fueron hombres y 38 mujeres. Nueve de los 66 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico fuera del Hospital de Oncología, pero su seguimiento fue llevado a cabo en dicho hospital. La media del tiempo de seguimiento fue de 55.86 meses, con un rango de 0.2 a 204.13 meses (17 años).

El 80.3% (53) de los pacientes presentó síntomas y en 3 casos (4.54%) el hallazgo de la lesión fue incidental. El síntoma más frecuente fue dolor abdominal (26 pacientes, 39.39%), seguido por sangrado del tubo digestivo alto o bajo (20, 30.30%). Los otros síntomas fueron distensión abdominal, síndrome anémico, obstrucción intestinal, pérdida de peso, estreñimiento y, en un caso, palpación del tumor por parte del paciente.

La localización primaria más frecuente fue el estómago, seguido por el intestino delgado, mesenterio, colon y un caso en el que no fue posible determinar el órgano de origen de

la lesión. En 14 casos fue posible identificar el segmento del intestino delgado en que se encontró la lesión: 6 (9.09%) correspondieron al duodeno, 6 (9.09%) al yeyuno y 2 (3.03%) al íleon.

El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm, con un rango de 2.2 a 38 cm. El tamaño se distribuyó en 3 grupos: 16 (24.24%) fueron menores a 5 cm, 17 (25.75%) se ubicaron en el rango de 5 a 10 cm y 21 (31.81%) fueron mayores a 10 cm.

Se encontraron 5 (7.57%) pacientes con enfermedad metastásica con posibilidades de resección completa durante la extracción de la lesión primaria. En 3 (4.54%) de estos casos las lesiones metastásicas eran hepáticas y en 2 (3.03%) peritoneales.

Características histopatológicas

En 26 de los 66 pacientes fue posible saber el número de mitosis del tumor: 7 (10.6%) presentaron una mitosis por 50 CSF, 12 (18.18%) de 2 a 5 mitosis por 50 CSF y 7 (10.6%) más de 5 mitosis en 50 CSF.

Tratamiento y resultados

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a resección quirúrgica de la lesión: 20 (30.30%) resección gástrica en cuña, 13 (19.69%) gastrectomía subtotal, 5 (7.57%) gastrectomía total, 12 (18.18%) resección intestinal, 13 (19.69%) resección multiestructural y en 3 casos (4.54%) algún otro tipo de resección.

Las intervenciones se clasificaron a su vez en 2 grupos: resecciones multiestructurales (17, 25.75%) y no multiestructurales (49, 74.24%).

Se detectó recurrencia en 25 de los 66 pacientes estudiados (37.87%): 5 en el grupo de bajo riesgo, 4 en el de riesgo intermedio y 11 en el grupo de alto riesgo; en 5 casos no se contó con información suficiente para asignarles un grupo de riesgo. En 13 casos (19.69%) la recurrencia fue en el hígado, en 5 (7.57%) en el peritoneo y en un caso en el pulmón; además, se presentaron 4 casos (6.06%) de recurrencia local. Quince pacientes con recurrencia o metástasis de la enfermedad (22.72%) fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica, con la finalidad de limitar la enfermedad o lograr su resección completa.

Recibieron tratamiento adyuvante con mesilato de imatinib 22 (33.33%) pacientes: 2 casos del grupo de bajo riesgo, 4 del de riesgo intermedio, 10 del de alto riesgo y 6 en los que el grupo de riesgo no fue asignado para este estudio por falta de datos en el expediente clínico.

Análisis de supervivencia

Se analizaron los datos de 66 pacientes que satisficieron los criterios de inclusión. Se observó una media de supervivencia libre de recurrencia de 45 meses (rango de 0.20-193.46 meses) y una media de supervivencia global de 60.33 meses (rango de 0.16-204.133 meses).

La tasa de supervivencia libre de recurrencia actuarial a 1, 3, 5 y 10 años fue del 81%, el 70%, el 61% y el 39%, respectivamente, en tanto que la tasa de supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años fue del 97%, el 93%, el 82% y el 75%.

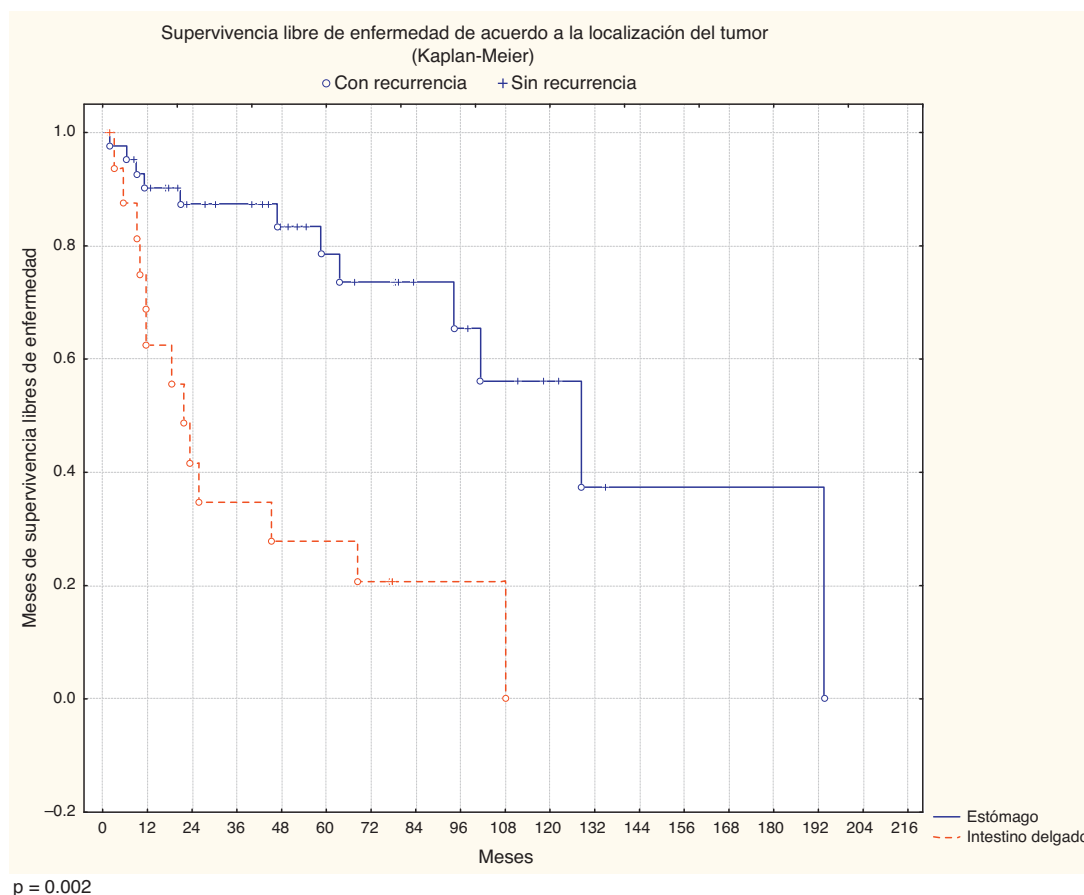


Figura 1 Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo con la localización del tumor primario.
 $p = 0.002$.

La localización y el tamaño del tumor, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con imatinib mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariado de la supervivencia libre de recurrencia. El tamaño tuvo un valor $p = 0.03145$, la localización $p = 0.0002$, el número de mitosis $p = 0.008$ y el grupo de riesgo $p = 0.02025$ (figs. 1 y 2; tabla 1).

En el caso de supervivencia global la localización de la lesión fue el único factor que mostró significación estadística, con $p = 0.0054$.

Se observó una media de supervivencia libre de recurrencia de 45 meses (rango de 0.20 a 193.46 meses) y una media de supervivencia global de 60.33 meses (rango de 0.16 a 204.133 meses).

Discusión

Los TEGI son neoplasias mesenquimatosas poco frecuentes, en los cuales la resección quirúrgica con márgenes negativos constituye el tratamiento de elección²³. El riesgo de recurrencia está presente en todos los TEGI, incluso en los de muy bajo riesgo. Muchos de los factores pronósticos considerados para los TEGI aún son controvertidos²⁴⁻²⁶.

El tratamiento adyuvante de los TEGI de alto riesgo y los TEGI con enfermedad metastásica con terapia molecular dirigida (mesilato de imatinib) ha elevado las tasas de

supervivencia a más del 80%. Considerando la existencia de un tratamiento eficaz para las lesiones de alto riesgo, es de suma importancia la identificación de factores que permitan seleccionar a los pacientes que se beneficiarán con cada uno de los tratamientos disponibles²⁷⁻³⁰.

La posibilidad de predecir la recurrencia posoperatoria de cualquier tumor primario tratado con resección quirúrgica es importante por varias razones: los pacientes pueden ser orientados adecuadamente en función de su resultado estimado, se puede seleccionar adecuadamente a los candidatos a tratamiento adyuvante, y los médicos a cargo pueden seleccionar el tipo y la frecuencia del seguimiento postoperatorio (exploración física, estudios de laboratorio e imagen). Asimismo, en el contexto de un sistema de solidaridad social podría ayudar a planear y distribuir los recursos de diagnóstico y tratamiento de una manera más equitativa y oportuna³¹⁻³⁴.

Antes del advenimiento de los inhibidores de la tirosina cinasa en 2002, la respuesta de los TEGI a la quimioterapia era inferior al 5%. Los resultados en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, en los pacientes con TEGI no reseccable y en los pacientes con enfermedad metastásica son similares. Con el uso de mesilato de imatinib como tratamiento adyuvante en las lesiones de alto riesgo o en enfermedad metastásica, la supervivencia a 5 años y la supervivencia global han mejorado significativamente hasta alcanzar cifras cercanas al 80%³⁵⁻⁴⁰.

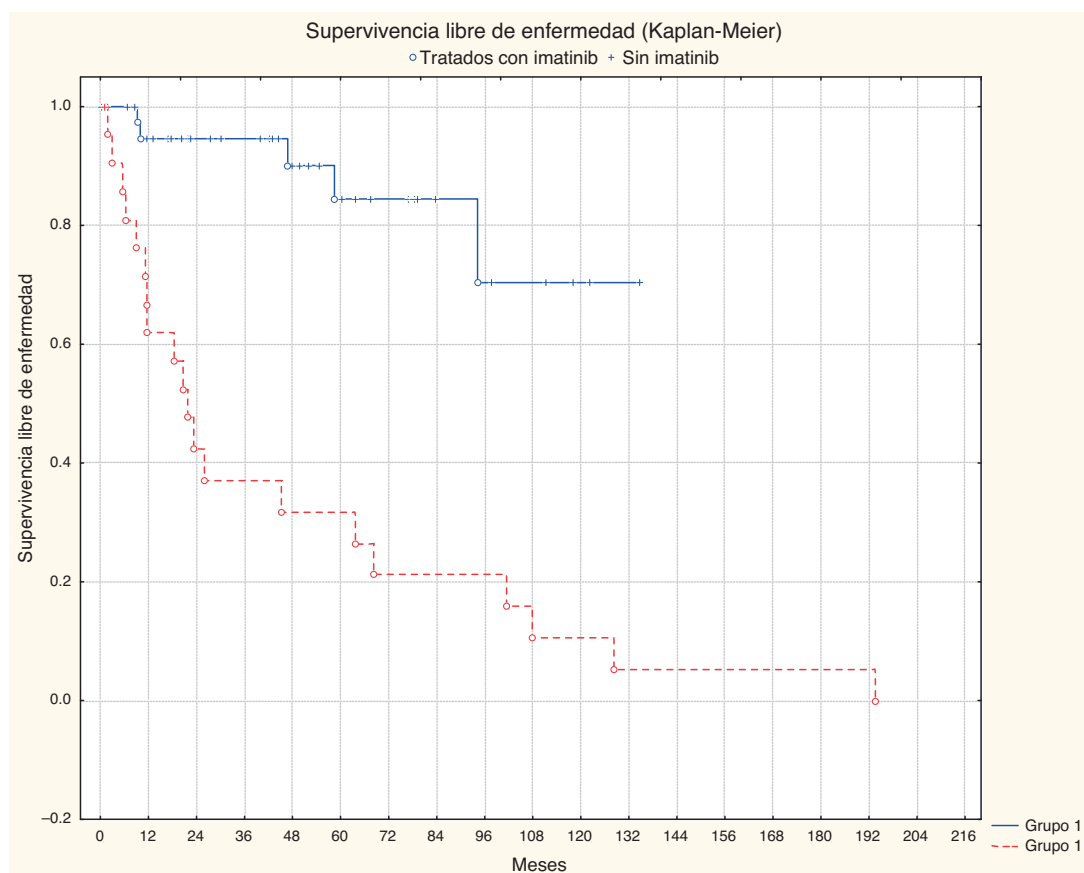


Figura 2 Meses de supervivencia libre de enfermedad conforme al tratamiento adyuvante con imatinib. Grupo 1: Pacientes tratados con imatinib; grupo 2. Pacientes sin tratamiento con imatinib. $p < 0.001$.

El mesilato de imatinib ha cambiado la evolución de los pacientes con TEGI no resecables, inoperables o metastásicos. También es utilizado como tratamiento adyuvante en TEGI localizados de alto riesgo que han sido completamente resecados⁴¹⁻⁴³.

La primera línea de tratamiento con imatinib produce altos índices de control de la enfermedad en los pacientes con enfermedad avanzada; sin embargo, la mayoría de los pacientes experimenta progresión de la enfermedad tras 2-3 años de iniciado el tratamiento debido a la urgencia de clonas molecularmente resistentes a imatinib⁴⁴⁻⁴⁶.

En los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica y buena respuesta a imatinib, se puede llevar a cabo la resección de las lesiones en que se haya desarrollado resistencia secundaria. Hasta este momento no existen criterios definitivos sobre qué lesiones metastásicas o recurrentes son resecables o no; esto se debe definir caso por caso conforme al tamaño y la localización de la lesión y el riesgo del paciente⁴⁷⁻⁵¹. El tiempo idóneo sugerido para el abordaje quirúrgico en estos casos es dentro del primer año de tratamiento con imatinib⁵²⁻⁵⁴.

Análisis de recurrencia y supervivencia

La tasa de supervivencia histórica a 5 años oscila entre el 35% y el 65% en los pacientes sometidos a resección quirúrgica

completa^{55,56}. En este estudio se encontró una supervivencia global actuarial a 1, 3, 5 y 10 años del 97%, el 93%, el 82% y el 75%; la tasa de supervivencia a 5 años en esta serie de casos es superior a las de otros reportes. La media de supervivencia fue de 60 meses en el grupo de pacientes analizados (tabla 2).

Más del 50% de los TEGI presenta recurrencia a 5 años de la resección completa del tumor primario. La supervivencia libre de recurrencia actuarial en la serie presentada a 1, 3, 5 y 10 años fue del 81%, el 70%, el 61% y el 39% respectivamente. En el grupo de pacientes reportado, la probabilidad de llegar a 5 años de seguimiento sin recurrencia de la enfermedad fue del 61%; por lo tanto, los índices de recurrencia en los pacientes estudiados son inferiores a los observados en series previas. La media del tiempo hasta la recurrencia fue de 45 meses, frente a los 18-24 meses considerados por otros autores en artículos de revisión (tabla 3).

Los pacientes con recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico presentan enfermedad resecable en el 26-30% de los casos; en el 67% de los casos el hígado es el sitio de recurrencia, seguido por el peritoneo. En el presente estudio se encontró recurrencia en 25 pacientes (37.87%). Doce casos, los cuales representan el 48% de los pacientes con recurrencia, así como el 18% del total de los pacientes estudiados, fueron candidatos a un segundo procedimiento quirúrgico.

Tabla 1 Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a diversos factores pronósticos

Factor	Media de Supervivencia libre de recurrencia (meses)	Rango (meses)	IC 95%	p
<i>Edad</i>				
< 50 años	54.20	5.4-193.5	22.78-85.61	p = 0.999
≥ 50 años	42.52	0.20-134.67	32.05-52.99	
<i>Género</i>				
Femenino	44.54	0.2-134.66	32.09-56.99	p = 0.678
Masculino	45.63	0.9-193.46	27.5-63.76	
<i>Localización</i>				
Estómago	53.50	0.9-193.46	40.17-66.84	p = 0.0002
Intestino delgado	28.07	1.6-108	12.82-43.32	
<i>Tamaño del tumor</i>				
< 5 cm	48.97	1.4-128.4	29.07-68.87	p = 0.03145
5-10 cm	36.41	0.90-118.2	20.66-52.16	
> 10 cm	45.12	0.20-134.6	25.62-64.61	
<i>Comorbilidades</i>				
Sí	40.52	0.20-193.46	24.53-56.51	p = 0.446
No	49.48	1.4-122.23	34.79-55.21	
<i>Número de mitosis/50 CSF</i>				
≤ 5/50 CSF	45.08	6.7-94.2	30.6-61.04	p = 0.008
> 5/50 CSF	24.87	0.9-128.4	0-67.60	
<i>Metástasis en el momento del diagnóstico</i>				
No	42.35	0.20-128.4	33.08-51.62	p = 0.21699
Sí	77.3	3.06-193.46	0-180.91	
<i>Grupo de riesgo</i>				
Muy bajo riesgo	52.13	8.5-134.66 0.9-128.4 0.2-122.23	30.31-66.61 22.73-66.31 19.69-54.49	p = 0.02025
Bajo riesgo	48.46			
Riesgo intermedio	44.52			
Alto riesgo	37.09			
<i>Número de marcadores de inmunohistoquímica</i>				
1*	15.94	5.43-22.23	0-38.70	p = 0.90931
2*	47.02	1.4-193.46	21.68-72.36	
3*	25.49	1.6-78.10	9.70-41.28	
4	80.73	63.66-97.80	0-297.58	
<i>Marcadores de inmunohistoquímica</i>				
CD117 positivo	40.29	1.4-193.4	25.11-55.47	0.84352
Negativo	33.48	20.16-46.80	0-202.68	
CD34 positivo	45.13	1.4-193.46	26.52-63.74	0.08191
Negativo	51.22	20.5-97.9	31.14-71.30	
S100 positivo	67.18	21.68- 46.8	32.68-101.68	0.18483
Negativo	36.38	1.4-193.4	20.77-51.99	
Desmina positivo	53.63	46.8-60.46	0-140.45	0.84214
Negativo	39.07	1.4-193.46	23.9-54.24	
AML positivo	34.31	1.6-97.8	19.93-48.69	0.52750
Negativo	45.82	1.4-193.46	18.94-72.69	
<i>Tipo de procedimiento quirúrgico</i>				
Multiestructural	40.92	0.20-193.46	11.75-70.08	p = 0.41185
No multiestructural	46.42	1.40-128.4	36.24-56.59	
<i>Rotura de la cápsula</i>				
Sí	48.75	11.50-193.46	4.37-93.13	p = 0.25260
No	41.53	0.90-134.66	31.68-51.38	
<i>Tratamiento adyuvante con imatinib</i>				
No	46.99	0.20-134.60	35.78-58.20	p < 0.001
Sí	41.01	0.90-193.46	18.71-63.32	
<i>Primer procedimiento quirúrgico realizado en otro hospital</i>				
No	40.25	0.20-134.66	30.78-49.72	p = 0.6516
Sí	75.07	3.06-193.46	26.97-123.17	

AML: actina de músculo liso; CSF: campos seco fuerte.

* Número de exámenes de inmunohistoquímica realizados a cada paciente.

Tabla 2 Supervivencia global

Variable	1 año	3 años	5 años	10 años
<i>Localización</i>				
Estómago	100%	97%	93%	88%
Intestino delgado	89%	84%	72%	43%

Análisis de factores pronósticos de recurrencia y supervivencia

Se encontró que el tamaño de la lesión constituye un factor pronóstico de recurrencia de la enfermedad; sin embargo, no lo es para la supervivencia global. Esta variable pudo verse alterada dependiendo de si la medición se llevó a cabo con la pieza fijada o no.

El grupo de riesgo constituye un factor pronóstico de recurrencia; sin embargo, no lo es en el caso de la supervivencia. Para el análisis se tuvieron que fusionar los casos del grupo de muy bajo riesgo con los del grupo de bajo riesgo. El grupo de alto riesgo constituyó el 27% de los casos tratados y el de bajo riesgo el 28%; es probable que esta distribución se deba a que muchos de los casos de alto riesgo no pueden haber sido incluidos en el estudio por no ser reseables en el momento del diagnóstico, y por lo tanto no satisfacer los criterios de inclusión requeridos.

Tras la resección primaria, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años es del 96% en los pacientes de bajo riesgo, del 54% en los de riesgo intermedio y del 20% en los de alto riesgo (Duensing, 2012), con una media de tiempo hasta la recurrencia de 19-25 meses. En el análisis realizado se encontró una supervivencia libre de recurrencia actuarial a 5 años del 74%, el 69% y el 38% en los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente.

No se encontraron diferencias significativas en la recurrencia y la supervivencia entre los pacientes sometidos

a resecciones no multiestructurales y multiestructurales; en 2 de los casos de resecciones multiestructurales los pacientes fallecieron por complicaciones de la cirugía. La mayor parte de las resecciones multiestructurales se realizaron en tumores originados en el intestino delgado (especialmente en el duodeno).

Es probable que los índices más bajos de supervivencia observados en el grupo de pacientes con resecciones multiestructurales obedezcan a una naturaleza más agresiva del tumor. La necesidad de resecciones multiestructurales en la mayoría de las ocasiones se debe al gran tamaño del tumor, lo cual por sí mismo es un factor de mal pronóstico. Por el momento, aunque el tipo de resección no es un factor pronóstico de recurrencia o supervivencia, sí queda claro que los pacientes con necesidad de resecciones multiorgánicas deben ser referidos a un centro con experiencia, puesto que la morbilidad del abordaje resulta muy elevada.

Conclusiones

Los TEGI son neoplasias en las que aún quedan varias incógnitas por resolver.

La supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 61%, con una media de tiempo hasta la recurrencia de 45 meses. La supervivencia global a 5 años fue del 82%, con una media de supervivencia de 60 meses.

La localización y el tamaño del tumor, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con imatinib mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis como factores pronósticos de recurrencia de la enfermedad. La localización de la lesión fue la única variable que mostró significación estadística como factor pronóstico de la supervivencia.

El diagnóstico precoz y la resección radical de la lesión primaria constituyen el tratamiento de referencia para la curación.

Este estudio presenta el grupo más grande de pacientes en México en el que se hayan analizado factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en TEGI. Es el primero de este tipo en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *J Pathol.* 1998;152:1259-69.
2. Hirota S, Isosaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
4. Pandureangan RK, Dumont AG, Araujo DM, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010;21:2107-11.

Tabla 3 Tasa de supervivencia libre de recurrencia

Variable	1 año	3 años	5 años	10 años
<i>Localización</i>				
Estómago	90%	87%	79%	56%
Intestino delgado	63%	35%	28%	0%
<i>Tamaño del tumor</i>				
< 5 cm	100%	100%	86%	43%
5-10 cm	75%	75%	63%	63%
> 10 cm	73%	56%	50%	24%
<i>Número de mitosis</i>				
≤ 5/50 CSF	88%	88%	88%	0%
> 5/50 CSF	40%	20%	20%	20%
<i>Grupo de riesgo</i>				
Bajo riesgo	89%	81%	69%	35%
Riesgo intermedio	92%	92%	74%	37%
Alto riesgo	69%	50%	38%	28%
<i>Imatinib</i>				
Sí	62%	37%	32%	11%
No	94%	94%	84%	70%

CSF: campos seco fuerte.

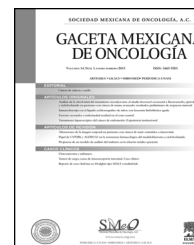
5. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:98–102.
6. Cheung MC, Zhuhe Y, Yang R, Koniaris LG. Disappearance of racial disparities in gastrointestinal stromal tumor outcomes. *J Am Coll Surg.* 2009;209:7–16.
7. Agarwal R, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:1–13.
8. Grignol VP, Termuhlen PM. Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin N Am.* 2011;91:1079–87.
9. Díaz-Delgado M, Hernández-Amate A, Sánchez-León M, et al. Multiple non-metastatic gastrointestinal stromal tumors. Differential features. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:489–97.
10. Liegl B, Hornick JL, Lazar A.F J.F. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:49–68.
11. Gutiérrez JC, De Oliveira LOP, Perez EA, et al. Optimizing diagnosis, staging, and management of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2007;205:479–91.
12. Alvarado-Cabrero I, Barreto R, Benítez H, et al. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores de lestroma gastrointestinal (GIST) en México. *GAMO.* 2008;7 Supl 1:1–18.
13. Swallow C. Small bowel resection for gastrointestinal stromal tumor. *Operative Techniques in General Surgery.* 2007;9:19–29.
14. Alvarado-Cabrero I, Garza GQ. Tumores estromales del tracto gastrointestinal. Aspectos anatomopatológicos, estado actual. *Cirujano General.* 2008;30:11–6.
15. Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: Before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:29.
16. Zalinsky S, Palavecino M, Abdalla E. Hepatic resection for gastrointestinal stromal tumor liver metastases. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:115–27.
17. Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: Selected Case Study. *The Oncologist.* 2006;11:9–20.
18. Ulsan S, Koc Z, Kayaselcuk F. Gastrointestinal stromal tumours: CT findings. *Br J Radiol.* 2008;81:618–23.
19. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: A multicenter study on 54 cases. *Modern Pathol.* 2008;21:476–84.
20. Gold S, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:1045–52.
21. Rink L, Skorobogatko Y, Kossenkova AV, et al. Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:2172–82.
22. Van den Abbeele A, Mehmet E. FDG-PET to measure response to targeted therapy: The example of gastrointestinal stromal tumor and imatinib mesylate. *PET Clin.* 2008;3:77–87.
23. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Castaño-Pascual Á, et al. Tumores estromales gastrointestinales: diagnóstico y tratamiento. *Cir Cir.* 2012;80:44–51.
24. Steigen SE, Bjerkehaugen B, Haugland HK, et al. Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. *Modern Pathol.* 2008;21:46–53.
25. Huelman MT, Schulick RD. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin N Am.* 2008;88:599–614.
26. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathol.* 2002;33:459–65.
27. Tabrizian P, Nuyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2009;208:80–6.
28. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:72.
29. López-Basave HN, Morales-Vázquez F, Ochoa EP, et al. Meeting abstract. GIST in a reference cancer center in México. *BMC Cancer.* 2007;7 Suppl 1:A51.
30. Eisenberg B, Harris J. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST) – early results of RTOG 0132. *J Surg Oncol.* 2009;99:42–7.
31. Wilson J, Connock M, Song F, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9(25).
32. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin du Cancer.* 2010;97:16–22.
33. Boonsirikamchai P, Podoloff D, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors and assessment of benefit from systemic therapy. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:35–48.
34. Duensing A. Editorial. Closing in on accurate risk prediction and disease management for patients with operable GIST. *Lancet.* 2012;13:220–1.
35. Hsu KH, Yang TM, Shan YS, et al. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg.* 2007;194:148–52.
36. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25:1760–4.
37. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: Is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol.* 2010;21:403–8.
38. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet.* 2009;373:1097–104.
39. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer.* 2007;96:1656–8.
40. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: Imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist.* 2010;15:300–7.
41. Yeh CN, Chen TW, Wu TJ, Hsueh S, Jan YY. Treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor of small bowel: Implications of imatinib mesylate. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3760–5.
42. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, et al. Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg.* 2008;196:425–9.
43. Dholakia C, Gould J. Minimally invasive resection of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin N Am.* 2008;88:1009–18.
44. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez J. Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos. *Gac Méd Méx.* 2009;146:91–6.
45. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472–80.
46. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology. Surg Clin North Am.* 2008;88:1009–18.
47. Deneve JL, Parsons CM, Kim J, et al. Predictors of outcome in patients with recurrent gastrointestinal stromal tumors. *Am Coll Surg.* 2011;213 Suppl. 1:S131–2.
48. Heinrich M. Imatinib treatment of metastatic GIST: Don't stop (believing). *Lancet Oncol.* 2010;11(10):910–1.

49. Somaiah N, von Mehren M. New therapeutic approaches for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:139–50.
50. Demetri G, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5902–9.
51. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin N Am.* 2009;89:217–33.
52. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51–8.
53. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet.* 1998;19:323–4.
54. Carney JA, Sheps SG, Go VL, et al. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med.* 1977;296:1517–8.
55. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 2002;108:132–9.
56. Antonescu CR, Viale A, Sarraf L. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3232–90.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia en mielofibrosis ganglionar refractaria a la terapia dirigida



Abril Antonia Quézada-Bautista^{a,*} y María Yicel Bautista-Hernández^b

^a Unidad de Radio-Oncología, Hospital General de México, México D.F., México

^b Unidad de Radioterapia, Hospital General de México, México D.F., México

Recibido el 13 de julio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 7 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Radioterapia;
Mielofibrosis;
Terapia dirigida

Resumen La mielofibrosis primaria es un padecimiento de la médula ósea caracterizado por fibrosis, asociado a esplenomegalia y hematopoyesis extramedular. En sangre periférica se observa un patrón de leucoeritroblastosis y dacriocitos, así como niveles elevados de citocinas inflamatorias y proangiogénicas.

Existen dos tipos: la mielofibrosis primaria, la cual no se asocia a ningún padecimiento medular, y la secundaria, que se asocia a patologías del síndrome mieloproliferativo como trombocitosis esencial o policitemia vera.

La incidencia en Estados Unidos es de 0.21-0.25 casos por cada 100 mil habitantes, se asocia con mayor frecuencia al sexo masculino y la media de edad al diagnóstico es de 67 años.

El tratamiento de la mielofibrosis primaria puede llevarse a cabo con diferentes modalidades, dependiendo del objetivo de tratamiento, ya sea con finalidad curativa o paliativa. Dentro de las modalidades se encuentran la cirugía con esplenectomía, el manejo farmacológico a base de medicamentos para producir inhibición celular como hidroxycarbamina, inmunomoduladores como talidomida, o terapia dirigida como ruxolitinib. La radioterapia generalmente es empleada para tratar la esplenomegalia refractaria al tratamiento médico o en aquellos pacientes con alguna contraindicación quirúrgica y, finalmente, el trasplante de médula ósea ha mostrado ser el único tratamiento que modifica la supervivencia.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Radiotherapy;
Myelofibrosis;
Targeted therapy

Radiotherapy in myelofibrosis with lymph node involvement and refractory to targeted therapy

Abstract Primary myelofibrosis is a disease of the bone marrow characterized by fibrosis, associated with splenomegaly and extramedullary haematopoiesis. In peripheral blood, a pattern

* Autor para correspondencia: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06726, México, D.F., México. Tel.: +55 2789 2000.

Correo electrónico: quezada.abril@gmail.com (A.A. Quézada-Bautista).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.006>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of leucoerythroblastosis and tear drop cells, as well as elevated levels of pro-inflammatory and angiogenic cytokines is observed.

There are two types: primary myelofibrosis, which is not associated with any bone marrow condition, and secondary disease, which is associated with myeloproliferative syndrome conditions such as essential thrombocythosis or polycythaemia vera.

The incidence in the United States ranges from 0.21 to 0.25 cases per 100 thousand inhabitants, it is associated more often with the male gender, and mean age at diagnosis is 67 years.

The treatment of primary myelofibrosis can be in different forms, depending on the goal of treatment, with curative or palliative intent. Treatment modalities include surgical procedures with splenectomy, pharmacological treatment with drugs to produce cell inhibition such as hydroxycarbamide, immunomodulators such as thalidomide, or targeted therapy such as ruxolitinib; radiation therapy is generally used to treat medical treatment-refractory splenomegaly or in those patients with any surgical contraindication and, finally, bone marrow transplantation has proven to be the only treatment that modifies survival.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La mielofibrosis es una patología que fue descrita por primera vez por el cirujano alemán Gustav Heuck (1854-1940) en 1879¹, en tanto que Silverstein definió los conceptos establecidos en la primera mitad del siglo XX para explicar la patogenia de esta enfermedad, su origen en la médula ósea, la hematopoyesis extramedular y la relación de la fibrosis con los cambios hematopoyéticos.

Esta patología se caracteriza por afección de la médula ósea y forma parte de los síndromes mieloproliferativos. Los sinónimos de esta entidad son mielofibrosis crónica idiopática, mielofibrosis con metaplasia mieloide agnogénica, osteomieloesclerosis y mieloesclerosis².

Una de sus características distintivas radica en la proliferación clonal de células mieloides con megacariocitopoyesis. Esta población celular anormal libera citocinas y factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*), el factor de crecimiento transformador beta (*transforming growth factor beta*), el factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelium growth factor*) y calmodulina, con la producción de fibrosis como efecto secundario y la infiltración de órganos como hígado y bazo². En el 50% de los casos se asocia la mutación del gen JAK2 (Janus cinasa mutado 2)².

Otras características incluyen anemia, fibrosis de la médula, esplenomegalia progresiva, osteoesclerosis y aumento de células CD34 +; en el frotis de sangre periférica se observan eritrocitos en forma de lágrima o dacriocitos, elementos mieloides y eritroides inmaduros (patrón de leucoeritroblastosis). La supervivencia en promedio es de 5 años; sin embargo la calidad de vida se ve fuertemente afectada.

Caso clínico

Paciente de 58 años de edad, originaria y residente del Estado de México, sin antecedentes de importancia.

Inició su padecimiento en el año 2010 con dolor abdominal localizado en el cuadrante inferior izquierdo, asociado a saciedad temprana y tumoración palpable, con esplenomegalia de 10 cm debajo del borde costal, por lo que inicialmente se diagnosticó leucemia mieloide, manejada con imatinib en ese mismo año.

Sin embargo al no mostrar mejoría y presentar efectos adversos del medicamento como edema, parestesias y palpitaciones, la paciente suspendió el tratamiento.

Tres años después, se detectó un aumento del tamaño del bazo de 19 cm por debajo del borde costal (fig. 1), motivo por el cual se protocolizó nuevamente para diagnóstico, encontrándose positividad a la mutación del gen JAK 2, negatividad al gen quimérico BCR/ABL y fibrosis grado III en la biopsia de médula ósea.

Por lo tanto, el diagnóstico se estableció como mielofibrosis primaria y se inició el tratamiento con ruxolitinib

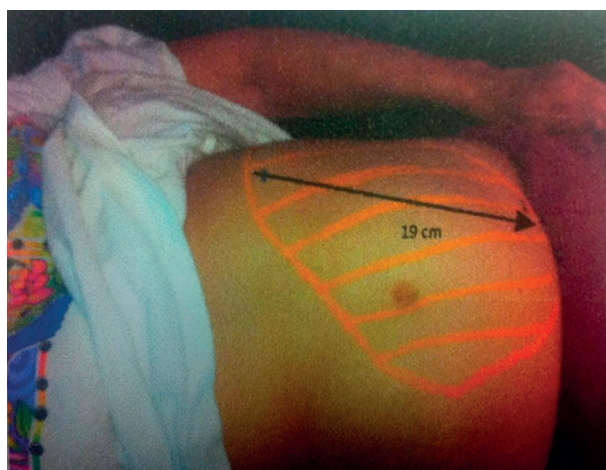


Figura 1 Imagen a la exploración clínica que demuestra el aumento de tamaño del bazo, al re-inicio de protocolo de estudio en el Hospital General de México, con evidencia de progresión de la enfermedad.

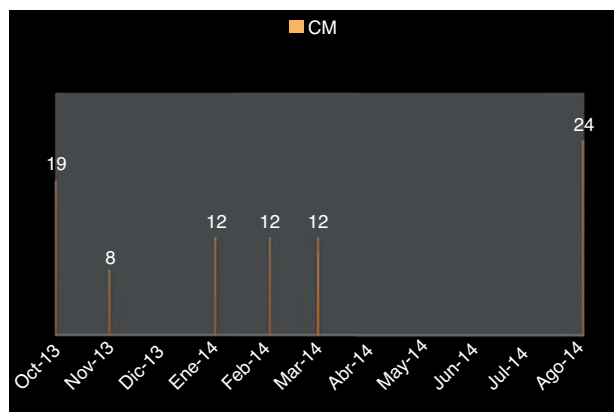


Figura 2 Gráfica que demuestra la variación de tamaño del bazo al paso de tiempo, durante el cual la paciente se mantuvo medicada con ruxolitinib.

25 mg cada 12 h, respondiendo parcialmente con una disminución del tamaño del bazo (fig. 2).

Sin embargo, a pesar del manejo, continuó con progresión de la enfermedad, caracterizada por la aparición de adenopatías en el cuello, las cuales en un inicio midieron 3 cm y eran de características blandas, móviles, indoloras. Al cabo de 3 meses de evolución, la paciente fue enviada a la Unidad de Radioterapia por parte de Hematología para el tratamiento de las adenopatías cervicales.

En ese momento, la paciente se encontraba con limitación en la movilidad de cuello, con adenomegalias pétreas, fijas, de 10 x 8 cm en el hemicuello izquierdo, las cuales abarcaban los niveles ganglionares IB-IV. En el hemicuello derecho, presentaba un conglomerado ganglionar de 3 x 5 cm con afección del nivel II.

A la palpación de la región axilar, se encontró presencia de un conglomerado ganglionar de 5 cm, de consistencia ahulada, móvil, indolora y en la exploración abdominal se palpó esplenomegalia con 22 cm por debajo del borde costal.

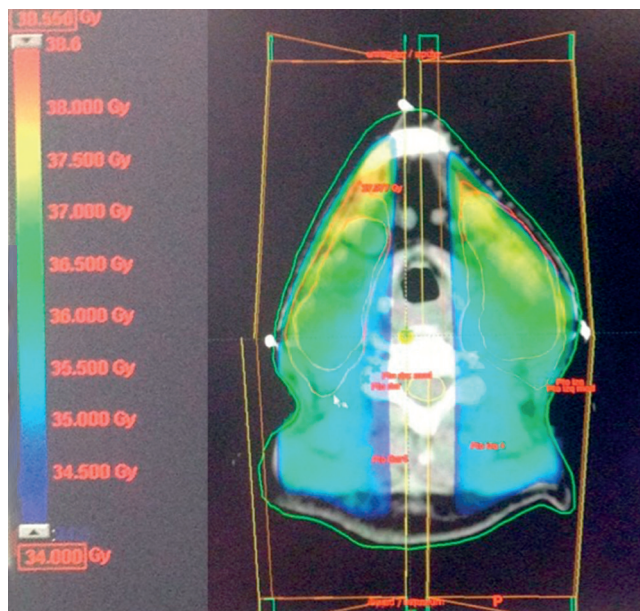


Figura 3 Haces de radiación con técnica conformal (3D) con 2 campos opuestos paralelos, con prescripción de 34 Gy, con dosis de 2 Gy por sesión.



Figura 4 Paciente al finalizar el tratamiento con radioterapia, obteniendo una respuesta parcial caracterizada por disminución del tamaño de adenomegalias.

Fue considerada candidata a radioterapia para la afección ganglionar cervical con una dosis de 34 Gy en 17 sesiones, con un fraccionamiento convencional de 2 Gy por fracción, con técnica conformal (3D), utilizando dos campos opuestos paralelos (fig. 3). Durante el tratamiento no se presentó toxicidad gastrointestinal o dermatológica.

Tras la radioterapia, la respuesta ganglionar fue parcial con adenomegalias que se tornaron móviles y con reducción de volumen en el hemicuello izquierdo a 1.5 x 1.5 cm y en el hemicuello derecho a 4 x 5 cm (fig. 4).

Discusión

La mielofibrosis (MF) es una patología poco frecuente³. En las estadísticas del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), la tasa de incidencia es de 0.21; la mortalidad se encuentra asociada en más del 30% de los casos a leucemias, en el 10% a infecciones, en el 5% a sangrado e hipertensión portal y en menos del 5% a trombosis⁴. Se ven afectados en la mayoría de los casos pacientes mayores de 60 años⁵; sin embargo un 10% del padecimiento afecta a individuos < 45 años.

La etiología de la mielofibrosis incluye enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, mielofibrosis autoinmune), agentes tóxicos (benceno, radiación ionizante), infecciones (tuberculosis, leishmaniasis, VIH), neoplasias (linfomas, leucemia eosinofílica crónica, enfermedades mieloproliferativas clásicas, mieloma múltiple), deficiencia de vitamina D, osteopetrosis, osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget².

Para su clasificación se toma en cuenta el consenso del Grupo de Trabajo Internacional para la Investigación y el Tratamiento de la Mielofibrosis (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) de noviembre de 2006²:

MF primaria: aparición *de novo* de la enfermedad, no asociada a policitemia vera ni trombocitemia esencial.

MF pospolicitemia vera o posttrombocitemia esencial.

Fase blástica de MF y pospolicitemia vera /PTR-MF; corresponde a la transformación leucémica.

La supervivencia a 3 años es del 52%, y el tiempo promedio hasta la progresión de 7 meses⁶. En el 4-20% de los casos se presenta la transformación a leucemia, normalmente dentro de los primeros 10 años posteriores al diagnóstico, y se ha documentado que se vincula a un peor pronóstico.

En el 45-68% de los casos se observa la presencia de mutación del gen JAK2 V617F^{1,7,8}, importante para el diagnóstico y en caso de negatividad, se lleva a cabo la determinación del gen quimérico BCR/ABL1 y del reordenamiento de PDGFRA y PDGFRB, los cuales deben excluirse en presencia de eosinofilia. La mutación del oncogén TET2, presente el 15% de los casos, se asocia a la edad avanzada. La mutación MPL W515L se presenta en el 9% de los casos, asociada principalmente a pacientes femeninos y geriátricos, y se manifiesta con anemia severa⁸.

La enfermedad tiene dos fases: estadio prefibrótico y estadio de fibrosis manifiesta².

El primer estadio se caracteriza por un incremento en la producción de granulocitos y megacariocitos displásicos, así como presencia de fibrosis de la médula ósea grado 1 (trama laxa de reticulina). Los pacientes generalmente se encuentran asintomáticos, pero existen alteraciones como anemia refractaria, leucocitosis, trombocitosis, e incluso esplenomegalia.

El segundo estadio se caracteriza por osteoesclerosis, megacariocitopoyesis intrasinusoidal, leucoeritroblastosis o abundancia de dacriocitos. La fibrosis en la médula ósea es grado 2-3 (grado 2: incremento difuso y denso de reticulina y osteoesclerosis focal; grado 3: incremento extenso y difuso de reticulina, con haces de colágeno, asociado a osteoesclerosis significativa)⁹. Asimismo, se observa anemia importante, esplenomegalia evidente y otros síntomas constitucionales.

El diagnóstico es clínico, citogénico y anatomopatológico². Al inicio, la enfermedad es asintomática, con anemia y trombocitosis con o sin alteraciones morfológicas en los eritrocitos. Por su parte, la enfermedad avanzada se caracteriza por esplenomegalia asociada a saciedad precoz, tumoración palpable, dolor que puede ser secundario a infarto esplénico, distensión abdominal, datos de hipertensión portal, e hipertensión pulmonar y citopenias.

Un 10% de los individuos afectados experimenta síntomas B. La hematopoyesis extramedular es causante de organomegalia, caracterizada más frecuentemente por esplenomegalia y, en segundo lugar, por hepatomegalia³. A nivel óseo, los signos son consecuentes a osteoesclerosis y periostitis.

En sangre periférica se observa leucoeritroblastosis y presencia de dacriocitos³. Otros datos incluyen:

Elevación de deshidrogenasa láctica por hematopoyesis inefectiva, alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas por infiltración hepática o cirrosis, alteración en las pruebas de coagulación por el compromiso hepático, además, puede existir coagulación intravascular diseminada en forma subclínica².

Por su parte, el Comité europeo de Hematología recomienda determinar la presencia de mutación del gen JAK2 V617F y excluir mutaciones de BCR/ABL, PDGFRA y PDGFRB en caso de eosinofilia. La mutación de JAK2V617F es un factor que contribuye a la existencia de la enfermedad, más no es determinante de la misma².

En cuanto a los criterios diagnósticos¹⁰, estos se clasifican en mayores y menores. Los criterios mayores son denominados A, donde A1 corresponde a fibrosis de la médula ósea y A2 define la mutación del gen JAK2, MPL o ausencia de BCR/ABL1. Por su parte los criterios B comprenden esplenomegalia idiopática palpable, patrón leucoeritroblástico, presencia de dacriocitos, síntomas constitucionales y evidencia de hematopoyesis ineficaz¹⁰. Los criterios A1 y A2 más 3 criterios clasificados como B, establecen el diagnóstico.

El pronóstico se determina con el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (*International Prognostic Scoring System [IPSS]*), el cual clasifica el riesgo como bajo, intermedio 1, intermedio 2 y alto según el puntaje asignado. El IPSS otorga un punto por cada uno de los siguientes factores: edad > 65 años, síntomas constitucionales, hemoglobina < 10 g/dL, leucocitos > 25 10⁹/L y blastos > 1%^{2,7,11,12}.

La supervivencia con la clasificación de riesgo bajo con 0 puntos es de 11.3 años, en riesgo intermedio 1 con un punto es de 7.9 años, en riesgo intermedio 2 con 2 puntos de 4 años y en riesgo alto con > 3 puntos de 2.3 años^{3,13}.

La supervivencia estimada es de 5 a 7 años y se ve comprometida por las transfusiones sanguíneas frecuentes, la esplenomegalia masiva y síntomas constitucionales¹³.

El tratamiento quirúrgico con esplenectomía está indicado cuando existe la presencia de caquexia, anemia, hipertensión portal o esplenomegalia sintomática refractaria a la medicación (nivel de evidencia 2, grado c).

El tratamiento médico se basa en el uso de hidroxicarbamina en ausencia de citopenias, con una tasa de respuesta del 45%; sin embargo no produce ningún beneficio de supervivencia¹⁴. Por otro lado, con fármacos inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida y prednisona se ha documentado una respuesta global del 33%, con índices de trombocitopenia del 50%, anemia del 22% y esplenomegalia del 8%. Estos medicamentos pueden ser empleados en pacientes con citopenias. Finalmente, se ha sugerido el uso de inhibidores de JAK como parte de ensayos clínicos en pacientes con riesgo intermedio 2 o > 45 años de edad.

En el rubro de las indicaciones de radioterapia se encuentra el dolor óseo, pacientes no candidatos a esplenectomía y hematopoyesis extramedular con compromiso de órganos vitales³. La dosis no está bien definida; se han empleado dosis tan bajas como 2.77 Gy en 7.5 sesiones con reducción del tamaño esplénico; sin embargo el 44% de los sujetos presentó citopenias. Un esquema adyuvante a la esplenectomía es radiación con dosis bajas de 1 Gy cada uno a 3 meses; sin embargo, esta pauta también se asocia a pancitopenias.

En el caso que nos ocupa se decidió utilizar una dosis similar a la que se maneja para la actividad ganglionar por enfermedad linfoproliferativa, como en el caso de los linfomas. Se administraron 34 Gy, lográndose una reducción importante del conglomerado ganglionar una vez terminado el tratamiento, con una adecuada tolerancia al mismo.

El tratamiento de la hepatomegalia con radioterapia se sugiere con dosis de 9 Gy en 6 sesiones (1.5 Gy/sesión), obteniéndose una disminución del tamaño del órgano en un 35% y hasta un 86% de los pacientes alcanza una respuesta transitoria por tres meses³. La paciente descrita en el caso clínico satisface los criterios para beneficiarse de irradiación esplénica, por el tamaño del bazo y al no ser una candidata quirúrgica, sin embargo, esta no se consideró debido a que

la paciente se encontraba en tratamiento con terapia dirigida, en seguimiento por el Servicio de Hematología bajo protocolo de investigación.

Por otro lado, el trasplante de médula ósea está indicado en pacientes < 45 años, con IPSS intermedio 2 o alto y presenta un alto riesgo de morbilidad, con índices de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 33%, supervivencia global a 7 años del 61%, mortalidad a 5 años del 35% y tasas de recaída del 29%.

Finalmente, el seguimiento se basa en la determinación de los niveles de deshidrogenasa láctica, pruebas funcionales hepáticas mensuales, cuenta de CD34, ultrasonografía abdominal cada 6-12 meses y biopsia de médula ósea.

Conclusión

Los síndromes mieloproliferativos son de naturaleza heterogénea y difíciles de tratar; si bien las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas, la radioterapia representa una opción en casos refractarios a manejo médico o no candidatos a cirugía, y se recomienda en todo caso, la conducta terapéutica deberá individualizarse en cada paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of Haematology*. 2012;158:453-71.
2. Bengió RM. Ruxolitinib. *Hematología*. 2013;1:60-6.
3. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento 2015 [consultado 28 Nov 2015]. p. 653-71.
4. Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: Update of definition pathogenesis, and treatment. *Annu. Rev. Med.* 2009;60:233-45.
5. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. *Williams Hematology* 8 va ed. United States: McGraw-Hill; 2010. p. 91.
6. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008;22:3-13.
7. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999;61:10-5.
8. Hussein K, Pardanani A, Van Dyke D. International prognostic scoring system – independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;115:496-9.
9. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F. European consensus for grading of bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128-32.
10. Leitch H, Chase J, Goodman T. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematol Oncol*. 2010;28:40-8.
11. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms. *F1000 Medicine Reports*. 2010;2:16.
12. Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi AM. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
13. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization Diagnostic Criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092-7.
14. Cervantes F, Dupriez B, Pereira. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based in a study of The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113:2595-901.

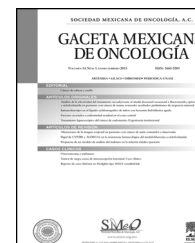


ELSEVIER



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prevención, epigenética y cuidados paliativos



Abraham Sánchez López^{a,*}, Gabriel O'Shea Cuevas^b, Javier Lozano Herrera^c,
Celina Castañeda de la Lanza^d y Guillermina Castañeda Peña^e

^a Subdirección de Supervisión de Entidades Federativas, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^b Oficina del Comisionado, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^c Dirección General de Gestión de Servicios de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^d Subdirección de Planeación, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^e Dirección de Gestión de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

Recibido el 5 de junio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Genoma;
Cuidados paliativos;
Epigenética;
Epigenoma;
Financiamiento

KEYWORDS

Genome;
Palliative care;
Epigenetics;
Epigenome;
Funding

Resumen La vinculación entre genotipo y cuidados paliativos parecería distante o poco probable. El primero, es definido incluso antes de la fecundación, y los segundos, definen los cuidados que proporcionan calidad a lo que resta de vida a un individuo. Sin embargo, estas 2 líneas paralelas que parecen determinantes o definitorias encuentran su punto de articulación a través de la epigenética, la cual muestra que la expresión génica es susceptible de modificarse mediante estímulos ambientales. De esta manera, la presentación o no de una enfermedad, la respuesta inmunitaria y la respuesta a un tratamiento específico dependen en gran medida del epigenoma de cada individuo en particular. Reforzando el concepto de que la medicina preventiva y el regreso a un estilo de vida saludable son los pilares de la salud, el Sistema de Protección Social en Salud dirige sus esfuerzos no solo a la atención, sino también a una amplia variedad de intervenciones del Catálogo Universal de Servicios de Salud enfocadas a la prevención y detección oportuna de enfermedades, así como al financiamiento de 29 programas prioritarios de la Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud, a través de al menos el 20% del Anexo IV. De esta manera, el Sistema de Protección Social en Salud refrenda su compromiso con la salud en México.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prevention, epigenetics and palliative care

Abstract A relationship between genotype and palliative care may seem distant or unlikely. The genotype is defined before fertilisation, and palliative care provides quality to the rest of an individual's life. However, these parallel lines that seem determinant or definitory, converge and articulate in Epigenetics, which shows that gene expression is susceptible to modification

* Autor para correspondencia: Gustavo E. Campa # 54, Col. Guadalupe Inn, C. P. 01020, México, D. F., México. Tel.: +5090 3600, ext. 57218. Correo electrónico: abraham.sanchez@salud.gob.mx (A. Sánchez López).

by environmental stimuli. Thus, whether a given disease occurs or not, the immune response and response to a specific treatment largely depend on the epigenome present in a particular individual. Reinforcing the concept of preventive medicine, and the return to a healthy lifestyle being the pillars of health, the Social Protection in Health System directs its efforts, not only to primary care, but also to a wide range of interventions included in the Universal Catalogue of Health Services (CAUSES), focused on prevention and early detection of disease, as well as to the funding of 29 priority programs from the Sub-secretary for Prevention and Health Promotion, through at least 20% of Annex IV contents. In this way, the Social Protection in Health System may fulfil its commitment with health in Mexico.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cuando dio inicio el proyecto del genoma humano a principios de la década de los noventa, se pensó que al esclarecer la cantidad de genes que existían en un individuo se podría establecer la vinculación gen = proteína = función específica de todas y cada una de las funciones biológicas de un ser humano. Sin embargo, al término de este a principios del año 2006, los investigadores se dieron cuenta de que la complejidad de la relación genotipo-fenotipo iba mucho más allá del número de genes.

Este proyecto encontró que el genoma humano contiene entre 20,000 y 25,000 secuencias de ADN que física y funcionalmente se pueden denominar genes, contenidos en los 23 pares de cromosomas, 22 pares denominados autosomas y un par denominado sexual (aproximadamente el 5% del total del ADN celular), los cuales codifican un poco más de 300,000 proteínas. También se encontró que los seres humanos somos similares en un 99.99% y tan solo tenemos el doble de genes que la mosca de la fruta, entre otros datos duros.

Epigenética

Estos datos demostraron que la relación directa un gen = una proteína no se cumple, de modo que debía existir otro mecanismo que influyera en la expresión génica. Este mecanismo, denominado en 1942 por Conrad Waddington (1905-1975) epigenética, se define como «la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo», entendiéndose como los cambios heredables no atribuibles a modificaciones en la secuencia del ADN¹⁻⁷.

Empaquetamiento del ADN

Para poder entender los mecanismos de modificación de la expresión génica se puede resumir que comienzan con un proceso de empaquetamiento del ADN que inicia con la conformación de la doble hélice, la cual se enrolla en los octámeros de histonas y conforma nucleosomas unidos por ADN libre o de unión. Posteriormente, estos nucleosomas se enrollan entre sí y forman solenoides, los cuales se

compactan cada vez más hasta conformar la cromatina y, finalmente, los cromosomas.

Tanto el proceso de empaquetamiento como la expresión génica son regulados por cambios bioquímicos como la metilación del ADN y la acetilación de las histonas.

La metilación es un proceso epigenético que actúa en 2 niveles para la expresión de los genes. En el primero, agrega un grupo metilo en el carbono 5' de la citosina a través de la ADN metiltransferasa o metilasa ubicadas en las islas CpG de la cadena de ADN, en las regiones promotoras, potenciadoras, codificante o silenciadora del gen, generando 5 metilcitosina e impidiendo la unión de los factores de transcripción. En el segundo nivel, la metilación actúa favoreciendo la estructura cerrada de la cromatina.

Se pueden identificar varias funciones de la metilación del ADN:

- Identifica la cadena molde.
- Identifica el origen parental de las regiones selladas.
- Regula los transposones.
- Regula el sellado genómico.
- Regula la expresión génica.
- Regula la diferenciación celular y tisular.
- Actúa como mecanismo de defensa contra mutaciones.
- En regiones no codificantes, protege la integridad de los cromosomas.

Por otro lado, la acetilación de las histonas es un cambio postraducciona mediado por un grupo enzimático denominado N-alfa-acetiltransferasas; en los humanos se han podido identificar 2 tipos: A y B.

A medida que se avanza en el conocimiento de los cambios epigenéticos y de la plasticidad en la expresión génica, se confirma la asociación de estos con la alimentación, con factores dañinos (sustancias, dosis, duración y momento de la exposición, etc.) del medio ambiente, así como con la propia susceptibilidad del ser humano en momentos cruciales del desarrollo, para desarrollar una o varias dolencias como obesidad, diabetes, riesgo cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas o cáncer, de las cuales, esta última es en la que se ha presentado el mayor avance.

Se sabe que los tumores en los seres humanos disminuyen el porcentaje de metilación de su ADN hasta en un 50%, lo cual permite la inestabilidad cromosómica y la consecuente aparición de mutaciones en sus genes. Por otro lado, los genes supresores de tumores parecen incrementar su grado de metilación, evitando con esto su expresión, como en el caso de BRCA1, MLH1, MGMT y GSP1, presentes en el cáncer de mama, colon, cerebro y próstata, entre muchos otros.

Cuidados paliativos y su función

Los cuidados paliativos son aquellos que se enfocan en mejorar la calidad de lo que resta de vida a los pacientes que satisfacen criterios de terminalidad, sin modificar la historia natural de la enfermedad de fondo, atendiendo la sintomatología que puede presentar el paciente y que afecta a su estado de bienestar. Entre los síntomas más importantes se encuentran: dolor, náuseas, emesis, mareo, sequedad de mucosas y estreñimiento. En este caso también podemos identificar los síntomas por medio de aparatos y sistemas involucrados en la enfermedad.

La intervención efectiva del equipo de salud en el tratamiento de la sintomatología puede ser la diferencia entre un duelo sano y uno patológico, lo cual involucra al paciente, al cuidador primario, a la familia e, incluso, en algunos casos, a la red de apoyo general de la persona afectada⁸⁻¹⁵.

En los casos familiares en que se ha demostrado la carga hereditaria de una enfermedad o susceptibilidad a la misma queda de manifiesto que la posibilidad de que uno de los miembros sanos de la familia conviva con uno enfermo es alta, sobre todo en sociedades como la nuestra, en la cual llegan a convivir hasta 3 generaciones o más en el mismo domicilio, transmitiendo con esto hábitos y estilos de vida a las generaciones más jóvenes. En estos casos, la reorientación hacia hábitos y estilos de vida saludables es fundamental para la prevención, en la medida de lo posible y dependiendo de la enfermedad, tomando medidas en 2 líneas: una enfocada a la detección precoz y el tratamiento efectivo, y otra, a retrasar la presentación e intensidad y/o a controlar la enfermedad.

Es por eso que en los cuidados paliativos las acciones se centran en la promoción, la prevención, el fomento y el cuidado por línea de vida, en razón de que la unidad de trabajo es el paciente-familia, y en algunos casos se extiende al ámbito de la comunidad.

Actualmente, el Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) cuenta con la afiliación de más de 57 millones de personas, las cuales tienen acceso a servicios de salud definidos en las 3 carteras de servicios, cuyo objetivo consiste en brindar protección a sus afiliados y hacer un uso transversal de los recursos.

- El Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES), en el cual se especifican las 285 intervenciones que involucran la suma de 1,620 claves CIE-10 y CIE-9 MC que cubre el SPSS. Dentro del primer conglomerado (intervenciones una a 27) se especifican aquellas orientadas a la prevención y la detección precoz de las enfermedades, y en una de ellas, la intervención 88 (Atención por algunos signos, síntomas y otros factores que influyen en el estado

de salud), se cubre la mayor parte de la sintomatología presentada por los pacientes en situación terminal.

- El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, además del CAUSES, da cobertura a 59 intervenciones, entre las que destacan defectos al nacimiento, como los defectos de cierre del tubo neural, defectos cardiovasculares y gastrointestinales congénitos, diversos tipos de cáncer en menores de 18 años, así como cáncer de mama, cervicouterino, testicular, de próstata, de colon y recto y linfoma no Hodgkin, entre otros.
- Además de los programas anteriores, el Seguro Médico Siglo XXI da cobertura a los menores de 5 años en 146 intervenciones.

En adición a la cobertura de intervenciones de las 3 carteras de servicios, el SPSS contribuye con el financiamiento de 29 programas prioritarios de la Subsecretaría de Prevención y Promoción: al cierre de 2014 se programaron poco más de 9,000 millones de pesos a nivel nacional para programas como Cáncer de la mujer, Cáncer de la infancia y adolescencia, Obesidad y riesgo cardiovascular, Diabetes, Salud materna y perinatal, entre otros, los cuales se ven beneficiados mediante el uso de estos recursos para el fortalecimiento de la infraestructura, la plantilla de personal, medicamentos, auxiliares de diagnóstico y otros para la detección y el tratamiento oportunos de la población^{15,16}. El SPSS financia además el programa de Caravanas de la Salud para la atención de intervenciones de CAUSES.

Por otra parte, el SPSS también se involucra en la detección de enfermedades relacionadas con la obesidad, la diabetes y el riesgo cardiovascular, así como en la atención de los embarazos de riesgo y la anemia en la mujer embarazada y en menores de 5 años a través de la consulta segura.

Conclusiones

Queda claro que los cambios epigenéticos influyen en la expresión de los genes que pueden propiciar el desarrollo de una enfermedad grave, llevando a los pacientes a una situación terminal que requerirá de cuidados paliativos, o bien la presentación de malformaciones al nacimiento, como los defectos de cierre del tubo neural, gastrosquisis, labio o paladar hendido o la presencia de grandes síndromes que hacen que los pacientes necesiten cuidados paliativos desde el nacimiento. Dichos cambios epigenéticos pueden disminuir su prevalencia con cambios en el estilo de vida, incluida una alimentación balanceada, de acuerdo con el plato del buen comer y la jarra del buen beber, con la incorporación de actividad física en la rutina diaria, la adición de suplementos como el ácido fólico 3 meses antes y otros 3 durante el embarazo, ácidos grasos omega 3 y 6, y otra serie de acciones preventivas y de promoción que derivan en un estilo de vida saludable¹⁷⁻²¹.

Asimismo, el SPSS reitera su compromiso con los beneficiarios del sistema mediante la promoción de la prevención y la detección oportuna de enfermedades a través del financiamiento de programas preventivos, caravanas de la salud, fortalecimiento de los sistemas estatales de salud, intervenciones preventivas del CAUSES y atención en sus 3 carteras

de servicios, incluido el tratamiento de la sintomatología de los pacientes que satisfacen criterios de terminalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

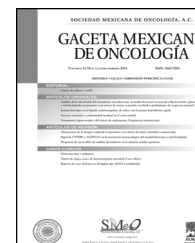
Referencias

- Rodríguez Dorantes M, López M, Téllez A, et al. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Invest Clin*. 2004;56:56-71.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108:E92E925.
- Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002;3:415-28.
- Garinis GA, Patrinos GP, Spanakis NE, et al. DNA hypermethylation: When tumour suppressor genes go silent. *Hum Genet*. 2002;111:115-27.
- Ramsahoye BH, Biniszkiwicz D, Lyko F, et al. None-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:5237-42.
- Costello JF, Plass C. Methylation matters. *J Med Genet*. 2001;38:285-303.
- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6-21.
- Alfaro-Ramírez O, del Castillo T, Morales-Vigil F, et al. Sobre-carga, ansiedad y depresión en cuidadores primarios de pacientes con dolor crónico y terminales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46:485-94.
- Pessini L, Bertachini L. Nuevas perspectivas en cuidados paliativos. *Acta Bioethica*. 2006;12:231-42.
- Saunders C. Preface. En: Davies E, Higginson IJ, editores. *The solid facts: Palliative care*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004.
- Sepúlveda C. Los cuidados paliativos: perspectiva de la Organización Mundial de la Salud. *Dolentium Hominum*. 2005;58:16-9.
- World Health Organization. National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines. Geneva: WHO; 2002.
- Pessini L. O idoso e a dignidade no processo de morrer. En: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M, editores. *Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 755-62.
- World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: WHO; 1998 [consultado Oct 2006]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html>
- Actas de la "XIX Conferencia Internacional sobre los Cuidados Paliativos" (11-13 nov., 2004). *Dolentium Hominum*. 2005;58:8.
- Catálogo Universal de Servicios de Salud, 2014.
- McDonald SD, Ferguson S, Tam L, et al. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25:115-21.
- Berry RJ. Prevention of neural tube defects with folic acid. *N Engl J Med*. 2004;20:11-21.
- Durga J. Mejor rendimiento cerebral en ancianos que reciben ácido fólico. *Lancet*. 2007;360:1234-8.
- Tang LS, Wlodarczyk BJ, Santillano DR, et al. Developmental consequences of abnormal folate transport during murine heart morphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:449-58.
- Xacur-García F, Castillo-Quana JI, Hernández-Escalante VM, et al. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. *Rev Med Chile*. 2008;136:1460-7.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR)



Iván Romarico González Espinoza^a, Cynthia Villarreal Garza^b,
Oscar Alfredo Juárez León^c, Luis Alfonso Adel Álvarez^d, Juan Carlos Cruz López^e
y Eduardo Téllez Bernal^{e,*}

^a Área de Oncología Médica, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México

^b Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México Distrito Federal, México

^c Hospital Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), Puebla, México

^d Área de Oncología Médica, Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México

^e Área de Oncología Médica del Hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Puebla, Puebla, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 31 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Resistencia
endocrina;
Everolimus;
Inhibidores de mTOR;
Temsolimus

Resumen Se sabe que, a nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de enfermedad neoplásica que se diagnostica con mayor frecuencia y la principal causa de mortalidad en mujeres. Diversos estudios han demostrado que la mayoría de estos tumores son positivos a los receptores de estrógeno y/o progesterona, los cuales representan un riesgo constante de recurrencia tardía. La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento sistémico que ha comprobado su eficacia en pacientes que expresan receptores hormonales positivos. Hasta hace pocos años, el tamoxifeno y la supresión ovárica eran las mejores terapias hormonales de las que se disponía tanto en el entorno de adyuvancia como en casos avanzados. Los inhibidores de la aromatasa, así como los nuevos inhibidores de la vía de señalización de mTOR, han generado un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama al mejorar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad en estas pacientes. En esta revisión se lleva a cabo un repaso de dichos tratamientos y los estudios que los han respaldado, así como de sus posibles efectos adversos.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (E. Téllez Bernal).

KEYWORDS

Breast cancer;
Endocrine resistance;
Everolimus;
mTOR inhibitors;
Temsilolimus

Hormonal receptor positive breast cancer: Adjuvant treatment, first line in metastatic cancer and new strategies (mTOR inhibition)

Abstract Breast cancer is known to be the most commonly diagnosed malignancy and the main cause of death in women worldwide. Several studies have demonstrated that most these cancers are positive for estrogen and/or progesterone receptors, which represent a constant risk for late recurrence. Hormone therapy has been the first systemic treatment that has proven to be effective in patients who express positive hormone receptors. Until recent years, tamoxifen and ovarian suppression were the best hormone therapies available both for adjuvant and advanced disease. Aromatase inhibitors, as well as the new mTOR pathway inhibitors, have driven an important advance in the treatment of breast cancer by improving survival and disease-free interval for these patients. In this article, we make a review of these treatments and the studies that have supported them, as well as their potential adverse effects.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y la causa principal de mortalidad oncológica en mujeres¹. En 2012, se esperaba que aproximadamente 230,000 casos serían diagnosticados en los EE. UU. y que 40,000 pacientes morirían por esta enfermedad². De todos los casos de CM invasivo, aproximadamente 3 cuartos son positivos a los receptores de estrógenos (RE) y/o progesterona (RP)³. Información recolectada por el programa SEER entre 1980 y 2008 sugería que la incidencia de CM negativo a los RE y/o RP estaba disminuyendo, en tanto que la incidencia de casos de enfermedad con positividad a RE/RP se estaba incrementando⁴. El comportamiento de la enfermedad positiva a los receptores hormonales (RH+, receptores hormonales-positivos) es diferente del de aquella con receptores hormonales negativos (RH-, receptores hormonales-negativos) en cuanto a su agresividad (sobre todo en cuanto a la evolución de la enfermedad y el tiempo y sitio de recurrencia). Las pacientes con tumores RH-positivos experimentan durante su vida un riesgo constante de recurrencia tardía, así como de muerte relacionada con cáncer^{5,6}. En las pacientes con CM RH-positivo tratadas con tamoxifeno (TAM) por 5 años, más de la mitad de todas las recurrencias ocurren entre 6 y 15 años tras el diagnóstico⁷. Para poder reducir la morbimortalidad del CM con RH-positivos, deberán concretarse estrategias a fin de confrontar el reto. Esta revisión se centrará en la última evidencia científica en el manejo del CM RH-positivo en el contexto adyuvante y en el de terapia endocrina de primera línea en el entorno de CM avanzado.

Terapia endocrina para cáncer de mama positivo a receptores hormonales incipiente en mujeres posmenopáusicas (tabla 1)

El propósito de la terapia endocrina adyuvante consiste en prevenir que las células del CM reciban una estimulación endógena por el estrógeno. La información actual respalda

la eficacia de la terapia endocrina en el contexto adyuvante para pacientes con CM RE-positivo incipiente.

En primer lugar, una actualización reciente de la revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados del Grupo Colaborativo de Ensayos de Cáncer de Mama Incipiente (EBCTCG – *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*) demostró que el uso de TAM adyuvante se asoció a una reducción del 39% en el índice de recurrencia anual de la enfermedad y a un 31% de disminución en la mortalidad anual por CM en las pacientes con CM RH-positivo incipiente⁷. Este efecto positivo es independiente del uso de quimioterapia, de la edad de la paciente, del estado menopáusico o del estado de afectación de los ganglios linfáticos axilares. Inicialmente, estos hallazgos lo convirtieron en un tratamiento de referencia para esta población de pacientes. Este fármaco se mantiene como una opción terapéutica endocrina adyuvante para mujeres posmenopáusicas con bajo riesgo de recurrencia y su uso es respaldado por algunas guías de tratamiento internacionales^{8,9}. Además, el uso de 5 años de TAM tiene un efecto definitivo y altamente significativo solo para las mujeres que tienen RE positivos o enfermedad con RE desconocidos con una reducción relativa de aproximadamente un 39% en la incidencia de CM contralateral (HR 0.61 [IC 95%: 0.50-0.73])⁴. En cuanto a la duración óptima del tratamiento con TAM, si bien existía cierta controversia respecto a las ventajas de los esquemas de 2 contra 5 años de TAM, ahora se sabe bien que la duración de TAM que parece ser más efectiva en la reducción de la recurrencia y muerte, así como la mejor tolerada en el CM RH-positivo y que ha sido señalada como la duración convencional del tratamiento es 5 años^{10,11}.

Sin embargo, con el advenimiento de los inhibidores de la aromatasa (IA) no esteroideos anastrozol y letrozol, así como del IA esteroideo exemestano, los tratamientos de referencia han ido evolucionando. Los IA han demostrado una actividad superior frente a TAM en el tratamiento endocrino adyuvante de pacientes posmenopáusicas con CM RH-positivo. Estos fármacos han sido evaluados en diferentes escenarios endocrinos: como primera línea de tratamiento, cambio a un IA tras 2-3 años con TAM o terapia secuencial tras 5 años de TAM.

Tabla 1 Terapia endocrina para CM RH-positivo temprano

Diseño	Autores	Ensayo clínico	Fármacos	Seguimiento (meses)	SLE: HR (valor de p)	SG HR (valor de p)
Primera línea	Forbes et al., 2008	ATAC	Anastrozol vs. tamoxifeno	120	0.91 (p=0.04)	0.95 (p=0.4)
	Mouridsen et al., 2008	BIG 1-98	Letrozol vs. tamoxifeno	76	0.88 (p=0.03)	0.87 (p=0.08)
	Dowsett et al., 2010	Metanálisis (ATAC y BIG 1-98) cohorte 1	Inhibidores de la aromatasas vs. tamoxifeno	69.6	0.769 (p<0.00001)	0.94 (p>0.1)
Cambio	Coombes et al., 2007	IES	Tamoxifeno a exemestano vs. tamoxifeno	56	0.76 (p=0.0001)	0.85 (p=0.08)
	Boccardo et al., 2006	ITA	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	64	0.57 (p=0.005)	0.56 (p=0.1)
	Jonat et al., 2006	Metanálisis (ABCSG-8/ARNO 95/ITA)	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	30	0.59 (p<0.0001)	0.71 (p=0.04)
	Kaufmann et al., 2007	ARNO 95	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	30.1	0.66 (p=0.049)	0.53 (p=0.045)
Secuencial	Mouridsen et al., 2008	BIG 1-98	Tamoxifeno/letrozol vs. letrozol vs. letrozol/tamoxifeno	71	1.05 (p=NR) 0.96 (p=NR)	1.13 (p=NR) 0.90 (p=NR)
	Rea et al., 2009	TEAM	Tamoxifeno/exemestano vs. Exemestano	61	0.97 (p=0.60)	1 (p=0.999)
	Jakesz et al., 2008	ABCSG 8	Tamoxifeno/anastrozol vs. Tamoxifeno	72	0.85 (p=0.67)	0.78 (p=0.32)
Extendido	Dowsett et al., 2010	Metanálisis Cohorte 2	Tamoxifeno/Al vs. tamoxifeno	46.8	0.71 (p<0.00001)	0.78 (p=0.02)
	Goss et al., 2007	NCIC CTG MA.17	Tamoxifeno/letrozol vs. tamoxifeno/Placebo	64	0.68 (p≤0.001)	0.98 (p=0.853)
	Jakesz et al., 2007	ABCSG-6a	Tamoxifeno/anastrozol vs. tamoxifeno/Placebo	62.3	0.62 (p=0.031)	0.89 (p=0.570)
	Mamounas et al., 2008	NSABP B-33	Tamoxifeno/exemestano vs. tamoxifeno/Placebo	30	0.68 (p=0.07)	NR
	Davies et al., 2005	ATLAS	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	74.4	0.90 (p=0.02)	0.99 (p=0.8)
	Gray et al., 2008	aTToM	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	50.4	0.94 (p=0.4)	NR
	Fisher et al., 2001	NSABP B-14	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	84	1.4 (p=0.03)	1.5 (p=0.07)

ABCSG-6a: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a; ABCSG-8: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study; ARNO 95: Anastrozole-*Novaldex* trial; ATAC: arimidex, tamoxifeno, solo o en combinación; ATLAS: Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter; aTToM: Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More; BIG 1-98: Breast International Group 1-98; CM: cáncer de mama; HR: hazard ratio; IES: Intergroup Exemestane Study; ITA: Italian Tamoxifen Anastrozole; NCIC CTG MA 17: National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group MA.17 trial; NR: no reportado; NSABP-B-14: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 trial; NSABP-B-33: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial; RH: receptor hormonal; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TEAM: Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre trial.

Los ensayos ATAC⁵⁻⁷ y *Breast International Group* (BIG) 1-98⁸⁻¹⁰ han explorado el papel de 2 diferentes IA, anastrozol y letrozol, respectivamente, como terapia inicial o de primera línea en comparación con TAM. Estos ensayos han confirmado la superioridad de los IA en el entorno adyuvante, con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), pero sin diferencias significativas en términos de supervivencia global (SG). Un metanálisis de datos de ATAC y BIG 1-98 demostró que, al cabo de 5 años de tratamiento, las mujeres asignadas aleatoriamente a IA en comparación con las mujeres asignadas a TAM experimentaron un 2.7% menos de recurrencia y una reducción no significativa en la mortalidad por CM¹². Cabe señalar que en el análisis más reciente del ensayo ATAC se demostró que las diferencias absolutas en el tiempo hasta la recurrencia no solo fueron favorables a anastrozol frente a TAM, sino que también se incrementaron con el tiempo (diferencias absolutas en el tiempo hasta la recurrencia: 2.7% a 5 años y 4.3% a 10 años), en tanto que los índices de recurrencia permanecieron significativamente más bajos con anastrozol que con TAM después de completar el tratamiento¹³.

En las estrategias de cambio, después de 2-3 años de TAM, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a la administración de un IA o a continuar el tratamiento con TAM. El *Intergroup Exemestane Study* (estudio IES)^{14,15}, el *Italian Tamoxifen Anastrozole trial* (ensayo ITA)¹⁶ y el análisis combinado de los estudios *Anastrozole-Novaldex trial* (ARNO 95) y *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study* (ABCSG-8)¹⁷, han demostrado una ventaja en términos de SLE en las pacientes que cambiaron a IA después de TAM. Un metanálisis de 3 de dichos ensayos (ARNO-95, ABCSG-8 e ITA) confirmó que entre las pacientes que cambiaron a anastrozol, en comparación con aquellas que permanecieron con TAM, se observaron tasas inferiores de recurrencia de la enfermedad y muerte, lo cual derivó en mejoras significativas en la SLE ($p < 0.0001$), la supervivencia libre de eventos ($p < 0.0001$), la supervivencia libre de recurrencia distante ($p = 0.002$) y la SG ($p = 0.04$)¹⁸.

Dos ensayos han evaluado directamente la terapia inicial con IA frente al tratamiento secuencial: los estudios BIG 1-98⁸ y *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre trial* (TEAM)¹⁹, demostrando la equivalencia entre ambas estrategias.

Varios ensayos han examinado la eficacia del tratamiento adyuvante extendido más allá de los 5 años de duración. Estos han incluido el tratamiento extendido con TAM o un IA por más de 5 años o el tratamiento secuencial con un IA en mujeres que se encontraban libres de enfermedad al cabo de 5 años de tratamiento con TAM. Los estudios *Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter trial* (ATLAS)²⁰ y el *Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More* (aTTom)²¹ demostraron una recurrencia inferior entre las mujeres que continuaron con TAM (aunque en el último, la diferencia no fue significativa). Sin embargo, un estudio más reciente (NSABP B-14) no encontró beneficio con el tratamiento extendido con IA después de TAM, en tanto que el estudio NCIC-CTG MA.17^{22,23} y el ensayo ABCSG-6a²⁴ demostraron un decremento estadísticamente significativo en el riesgo de recurrencia en comparación con las mujeres que no recibieron más tratamiento. El ensayo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-42 puede proporcionar información adicional acerca de la duración del

tratamiento con IA después de la administración inicial de TAM²⁵.

En conclusión, con respecto a la terapia adyuvante hormonal, los diversos estudios son consistentes en demostrar que el uso de un IA de tercera generación en mujeres posmenopáusicas con CM RH-positivo disminuye el riesgo de recurrencia, incluida la recurrencia ipsilateral de neoplasias de mama, CM contralateral y enfermedad metastásica distante, en comparación con TAM solo cuando el IA es utilizado como terapia adyuvante inicial, terapia secuencial o tratamiento extendido. Por lo tanto, las guías de tratamiento internacionales recomiendan que las mujeres posmenopáusicas con CM incipiente reciban un IA como terapia adyuvante inicial, secuencial con TAM, o como terapia extendida en situaciones en las que el tratamiento endocrino está indicado²⁶⁻²⁸. En las mujeres posmenopáusicas, el uso exclusivo de TAM por 5 años se limita a aquellas que declinan o que presentan alguna contraindicación para el uso de IA.

Terapia endocrina de primera línea para cáncer de mama metastásico (tabla 2)

Inhibidores de la aromatasa

El uso de TAM fue establecido en el tratamiento del CM metastásico (CMM) hormono-sensible con base en la superioridad y duración de su respuesta y su perfil de toxicidad favorable cuando fue comparado en ensayos aleatorizados con estrógenos en dosis altas, andrógenos, progestinas, así como con IA y aminoglutetimida en pacientes posmenopáusicas. La probabilidad de respuesta a TAM es del 65% en los tumores RE- y RP-positivos, del 30% en aquellos RE- o RP-positivos y menos del 5% en los tumores RE- y RP-negativos²⁹. TAM ha sido desplazado recientemente por los IA en el escenario posmenopáusico.

Dos ensayos fase III con enmascaramiento doble compararon TAM frente a anastrozol en el contexto de primera línea para CMM posmenopáusico^{30,31}. Dichos estudios incluyeron a pacientes con RE/RP-positivos o desconocidos y, en el análisis combinado, el IA resultó superior a TAM únicamente en aquellas pacientes con RH-positivos, observándose un beneficio en materia de supervivencia libre de progresión (SLP) (10.7 vs. 6.4 meses). Un tercer ensayo demostró una mejoría significativa en tiempo hasta la progresión de la enfermedad y el tiempo hasta la muerte en el grupo tratado con anastrozol en comparación con el grupo con TAM (18 vs. 7 meses y 17.4 vs. 16 meses, respectivamente).

Solo existe un ensayo fase III, aunque sin enmascaramiento doble, en el que se comparó letrozol frente a TAM en primera línea (tiempo hasta la progresión de la enfermedad: 9.4 vs. 6 meses)³². Un análisis planeado prospectivamente de la población por intención de tratar demostró que letrozol mejoró significativamente la SG en comparación con TAM durante los primeros 24 meses del ensayo. Considerando el exemestano como tratamiento de primera línea en el entorno metastásico, un estudio fase III demostró una SLP superior con TAM (9.9 vs. 5.8 meses); sin embargo, esto no se tradujo en un beneficio en la SLP a largo plazo³³.

Dos metanálisis de ensayos con asignación aleatoria de IA con otra terapia endocrina como tratamiento de primera línea demostraron una SG significativamente superior (riesgo

Tabla 2 Tratamiento de primera línea en CM metastásico RH-positivo

Autores	Ensayo clínico	Fármacos	Seguimiento (meses)	TPP: meses (valor p)	Tasa de respuesta. % (valor p)	Beneficio clínico	SLP meses (valor p)	SG (valor p)
Bonneterre J et al., 2000	TARGET 1 (No EE. UU.)	Anastrozol vs. tamoxifeno	19	8.2 8.3 (p=0.941)	32.9 32.6 (p=0.787)	56.2 55.5 (p=NR)	NR	NR
Nabholz J M et al., 2000	TARGET 2 (EE. UU.)	Anastrozol vs. tamoxifeno	17.7	11.1 5.6 (p=0.005)	21 17 (p=NR)	59 46 (p=0.0098)	NR	NR
Bonneterre J et al., 2001	Análisis combinado (TARGET 1 y 2)	Anastrozol vs. tamoxifeno	18.2	10.7 6.4 (p=0.022)	29 27 (p=NR)	57.1 52 (p=NR)	NR	NR
Milla S et al., 2003	Ensayo español	Anastrozol vs. tamoxifeno	13	18 7 (p<0.01)	36 26 (p=0.172)	83 56 (p<0.001)	NR	17.4 16 (p=0.003)
Mouridsen H et al., 2007	Ensayo PO25	Letrozol vs. tamoxifeno	32	9.4 6 (p<0.0001)	32 21 (p=0.0002)	NR	NR	34 30 (p=0.53)
Paridaens RJ et al., 2008	EORTC BCCG	Exemestano vs. tamoxifeno	29	NR	46 31 (p=0.005)	NR	9.9 5.8 (p=0.121)	43.3 37.2 (p=0.821)
Mauri D et al., 2006	Metanálisis	IA vs. tamoxifeno	NR	NR	NR	NR	NR	HR 0.87 (AI tercera generación) (p=0.001)
Gibson L et al., 2009	Metanálisis	IA vs. otra terapia endocrina	NR	NR	NR	HR 0.70 (p=NR)	NR	HR 0.88 (AI tercera generación) (p=0.004)
Robertson FR et al., 2010	FIRST (Fase II)	Fulvestrant vs. anastrozol	16.5	23.4 13.1 (p=0.01)	23.8 21.1 (p=NS)	72.5 67 (p=0.386)	NR	NR

CM: cáncer de mama; Ensayo PO25: letrozol en CM avanzado; el PO25 trial; EORTC BCCG: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group; FIRST: Fulvestrant First-Line Study; HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; NR: no reportado; NS: estadísticamente no significativo; RH: receptor hormonal; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TARGET 1 y 2: Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability trial 1 y 2; TPP: tiempo para progresión.

relativo [RR]: 0.89; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.80-0.99), favorable al tratamiento con un IA de tercera generación^{34,35}.

Fulvestrant

Fulvestrant es un antagonista de los RE que no posee efectos agonistas. El *Fulvestrant First-Line Study Comparing Endocrine Treatments* (FIRST) es un estudio fase II que evaluó fulvestrant 500 mg frente a anastrozol como primera línea de tratamiento para CM RH-positivo avanzado³⁶. Fulvestrant 500 mg mejoró el tiempo para progresión (TPP) en comparación con anastrozol (23.4 vs. 13.1 meses), lo cual corresponde a una reducción del 35% en el riesgo de progresión (RR: 0.66; IC del 95%: 0.46-0.92).

Terapia endocrina de segunda línea para cáncer de mama metastásico

Inhibidores de la aromatasa

La ausencia completa de resistencia cruzada entre los IA esteroideos y no esteroideos es respaldada por varios estudios que demostraron beneficio clínico (respuesta objetiva o enfermedad estable por > 24 semanas) con exemestano tras la administración previa de IA no esteroideos³⁷. La secuencia opuesta también fue investigada en pacientes que recibieron exemestano como tratamiento endocrino de primera línea: cuando fueron cruzadas a letrozol (n = 17) o anastrozol (n = 1) al momento de la progresión, el 55.6% obtuvo un beneficio clínico³⁸.

Fulvestrant

Como segunda línea y líneas subsecuentes, fulvestrant (250 mg mensuales, sin dosis inicial de carga) parece ser tan efectivo como anastrozol en pacientes posmenopáusicas con CM avanzado resistente a TAM, sin que se observen diferencias en el TPP o la SG³⁹⁻⁴¹. Fulvestrant (500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y 250 mg mensuales) también ha sido comparado con exemestano en pacientes cuyo CM recurrió tras una terapia previa con IA en el ensayo EFACT⁴². En este estudio tampoco se registraron diferencias significativas entre fulvestrant y exemestano en el TPP o la SG.

Resistencia del cáncer de mama positivo a receptores hormonales contra el tratamiento (mecanismos de resistencia propuestos)

Vía de señalización: mTOR (fig. 1)

El objetivo de rapamicina en los mamíferos (mTOR -*mammalian target of rapamycin*) es una serina/treonina proteína-cinasa que se localiza en la vía de señalización corriente abajo de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/(Akt). La vía de señalización mTOR se encuentra involucrada principalmente en la regulación del crecimiento y la proliferación celular mediante el control de estos procesos a nivel traduccional. Posee 2 mensajeros principales corriente abajo involucrados en el control de la traducción: la cinasa p70 S6 ribosomal (S6K1) y la proteína de unión al factor de iniciación 4E (4E-BP1)⁴³. Ambas proteínas son activadores de la traducción críticos para la biogénesis y traducción riboso-

mal, incluyendo la síntesis de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular. Además de su efecto en la traducción proteica mediado por S6K1 y 4E-BP1, la activación de mTOR deriva en la fosforilación de varios efectores y factores de transcripción corriente abajo, los cuales a su vez ejercen influencia sobre la proliferación y la supervivencia celular y la angiogénesis.

La vía de señalización PI3K/Akt se encuentra desregulada en un gran número de cánceres humanos, lo cual favorece el incremento de la señalización a través de los mecanismos de mTOR⁴⁴. Se han identificado mutaciones en el dominio catalítico de PI3K en el 20-25% de los casos de CM^{44,45}. De manera similar, entre un 15 y un 35% de las pacientes con CM presentan una reducción en la expresión de PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*, eliminado en el cromosoma 10), un inhibidor endógeno de la vía PI3K/AKT⁴⁶.

Papel de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR en la resistencia endocrina en el cáncer de mama

La función clásica de los RE radica en su función nuclear, también referida como actividad genómica, la cual puede alterar la expresión de genes importantes para la función celular normal, la cual puede favorecer el crecimiento y la supervivencia de los tumores. La vía de señalización de los RE también es regulada por receptores de membrana con función tirosina-cinasa, entre ellos el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*), HER2, y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1-R)⁴⁷. Esta activación de los RE por una señalización mediada por receptores de factores de crecimiento es en ocasiones referida como activación de receptores independiente del ligando. Estas cinasas de membrana activan vías de señalización que inducen la fosforilación de los RE, así como de sus coactivadores y correpresores en múltiples sitios para llevar a cabo sus funciones específicas⁴⁸.

La resistencia a la terapia endocrina *de novo* y adquirida es un problema clínico importante en el tratamiento del CM. La evidencia actual sugiere mecanismos diversos, genómicos y no genómicos para la comunicación cruzada en la resistencia endocrina a TAM o a los IA. Diferentes mecanismos se ven involucrados cuando las células del CM se adaptan para evadir las manipulaciones que bloquean la señalización de los RE, la cual involucra las vías EGFR/HER2, Ras/MAPK, ERK1/2 e IGF/PI3K/Akt⁴⁹.

Las propiedades de crecimiento independientes de los estrógenos son mediadas, al menos parcialmente, por la vía PI3K/Akt/mTOR, y la hiperactivación de esta vía favorece la supervivencia de las células a pesar de la presencia de un bloqueo endocrino continuo.

No obstante, el bloqueo directo de la vía mTOR es un área intrigante en el tratamiento del CM, puesto que presenta el potencial para modular vías dependientes e independientes de factores de crecimiento que contribuyen a la patogénesis y progresión de las neoplasias de mama.

Clínicamente, la resistencia a la terapia endocrina se clasifica como primaria o secundaria. La resistencia primaria es definida como cualquier recidiva durante la terapia con IA o progresión dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia con IA en el contexto metastásico, en tanto

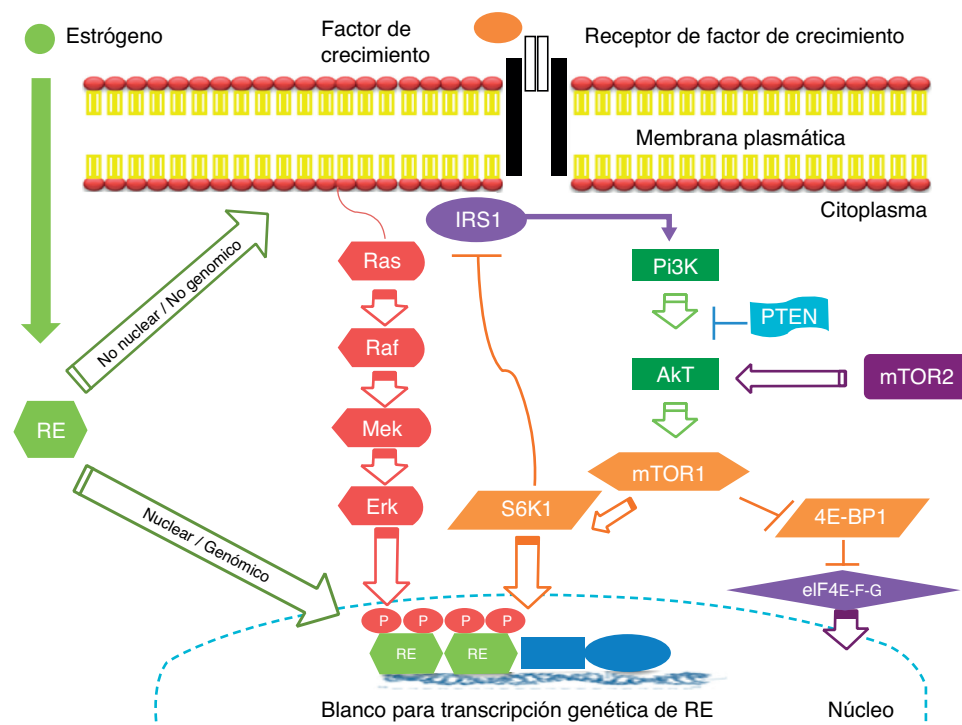


Figura 1 La vía de señalización de PI3K/Akt/mTOR regula la proliferación, migración, supervivencia celular, metabolismo y apoptosis. Esta cascada de señalización está desregulada en el cáncer de mama, aumentando la proliferación celular. La activación del receptor de la vía PI3K/Akt/mTOR es mediada a través de proteínas adaptadoras tales como IRS1 y Ras. Las proteínas mTOR regulan la actividad de reguladores traduccionales como 4E-BP1 y S6K. Existe comunicación cruzada (*cross-talk*) bidireccional entre los receptores de estrógenos (RE) y los receptores de factores de crecimiento (ejemplo: HER2) los cuales median la señalización vías PI3K/Akt y MAPK. Estas 2 vías pueden directamente fosforilar al RE genómico, resultando en un aumento de la transcripción de genes regulados por estrógenos. El RE también puede interactuar en una manera no genómica con receptores de factores de crecimiento en la superficie celular y facilitar la vía de señalización vía PI3K/Akt. IRS1: proteínas sustrato 1 del receptor de insulina; mTor: mammalian target of rapamycin; PI3K, fosfatidilinositol; PTEN: phosphatase and tensin homolog; RE: receptor de estrógeno; S6K1, cinasa p70 S6 ribosomal; 4E-BP1: proteína de unión al factor de iniciación 4E.

que resistencia hormonal secundaria se refiere a un tiempo de recaída tardío (≥ 6 meses) o respuesta previa y progresión subsecuente al tratamiento con IA en pacientes con metástasis.

Inhibidores de mTOR y su aplicación en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos

Datos de ensayos preclínicos

Los preclínicos han demostrado que las células de CM con señalización incrementada de Akt son resistentes a la terapia hormonal, pero su sensibilidad puede ser restablecida mediante el tratamiento con everolimus (RAD) u otros inhibidores de mTOR^{50,51}. Por otra parte, en modelos de CM con respuesta a estrógenos, concentraciones subnanomolares de RAD redujeron el crecimiento de células de CM *in vitro* y, en combinación con el IA letrozol, se observó un incremento en las actividades antitumorales⁵².

Tratamiento con inhibidores de mTOR en el contexto neoadyuvante en cáncer de mama con receptores hormonales positivos (tabla 3)

Everolimus fue evaluado (eficacia y seguridad) por primera vez como monoterapia en un estudio piloto en el entorno quirúrgico en 31 pacientes posmenopáusicas con CM incipiente operable, no seleccionadas con base en el estado de RE, RP o HER2, aunque todos los tumores tenían cierto nivel de positividad a RE⁵³. Everolimus se administró a una dosis de 5 mg una vez al día los 14 días previos a la cirugía. El criterio principal de valoración de este estudio consistió en evaluar los cambios inmunohistoquímicos en términos de proliferación (Ki67), apoptosis (caspasa-3 activa), p-AKT, p-S6, p-mTOR, estado de RE y RP en biopsias obtenidas al momento del diagnóstico y durante la cirugía (14 días después del tratamiento). El tratamiento con RAD fue bien tolerado; el evento adverso reportado más frecuentemente fue estomatitis grado 1/2 en el 26% de las pacientes. La terapia con RAD derivó en una significativa reducción de una media del 74% en los valores de Ki67 con respecto al valor

Tabla 3 Estudios clínicos para Inhibidores de mTOR en CM RH-positivo. Escenario neoadyuvante

Referencia	Ensayo	N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta/Eficacia	Toxicidades reportadas Grado 3 y 4 (%)
Macaskill EJ et al., 2011	Estudio piloto	31	Un brazo	CM temprano operable pos-menopáusico cierto nivel de RE+	Everolimus (5 mg diariamente) por 14 días antes de la cirugía	Porcentaje de reducción en Ki67 en biopsias en el diagnóstico y cirugía	Everolimus resultó en una reducción significativa en Ki67 (74%) de cifra basal (p = 0.019)	Todas las toxicidades fueron grado 1 y 2: Estomatitis 26 Fatiga 19.4 Rash 6.5 Infección 6.5 Cinco pacientes no completaron el tratamiento de 2 semanas debido a eventos adversos (Everolimus vs. placebo) Grado 3/4: 23 vs. 4% Estomatitis 2.2 vs. 0% Fatiga 1.5 vs. 0% Trombocitopenia 1.5 vs. 0%
Baselga J et al., 2009	NCT00107016 (Fase II)	270	Doble ciego, control-placebo, multicéntrico EE. UU./Europa	Mujeres posmenopáusicas con CM RH-positivo sin terapia previa, elegibles para terapia neoadyuvante	Letrozol + everolimus neoadyuvante vs. letrozol + placebo neoadyuvante por 4 meses	Tasa de respuesta por palpación clínica	Respuesta (everolimus vs. placebo): RC: 13% vs. 9.1%; RP: 55 vs. 50%; sin cambio: 25 vs. 30%; EP: 4.3 vs. 9.8%	Neutropenia 0.7 vs. 0% Hiper glucemia 5.1 vs. 0% Neumonitis 2.2 vs. 0%

CM: cáncer de mama; EP: enfermedad progresiva; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; N: número de pacientes; RC: respuesta completa; RE: receptor de estrógeno; RH: receptor hormonal; RP: respuesta parcial.

basal ($p=0.019$). La tinción para la determinación de p-S6 se vio significativamente reducida independientemente del nivel de Ki67 ($p<0.001$). No se reportaron datos acerca del grado de respuesta patológica en estas pacientes, motivo por el cual no se incluyó entre los criterios de valoración primarios o secundarios en este estudio piloto.

Se llevó a cabo un ensayo fase II con asignación aleatoria y enmascaramiento doble en 270 mujeres posmenopáusicas con CM RE-positivo operable⁵⁴. Las pacientes fueron distribuidas al azar a un tratamiento neoadyuvante de 4 meses con letrozol (2.5 mg/día) combinado con RAD (10 mg/día) o placebo. El criterio principal de valoración fue la respuesta clínica evaluada mediante palpación. Se obtuvieron biopsias al inicio y al cabo de 2 semanas de tratamiento. Las muestras tumorales fueron valoradas para determinar el estado de mutación de PI3K y cambios inducidos por el tratamiento en los niveles de Ki67, S6 fosforilada, D1 ciclina y el estado de RP mediante inmunohistoquímica. La tasa de respuesta (TR) mediante palpación clínica en el brazo con RAD resultó superior a la registrada con letrozol solo (*i.e.*, con placebo; 68.1 vs. 59.1%; $p=0.062$, al nivel $\alpha=0.1$ unilateral previamente establecido). Se observó una notoria disminución de la expresión de los RP y la ciclina D1 en ambos brazos de tratamiento, en tanto que únicamente en el brazo con RAD se detectó una significativa regulación a la baja de la S6 fosforilada. Se registró una respuesta antiproliferativa, definida como una reducción en la expresión de Ki67 el día 15, en el 57% de las pacientes en el brazo con RAD vs. 30% en el brazo con placebo ($p<0.1$).

Se registraron reducciones de la dosis o la interrupciones del tratamiento como resultado de un evento adverso en el 52.9% de las pacientes tratadas con RAD frente al 7.6% de aquellas tratadas con placebo. No se consignaron fallecimientos durante el estudio. Los eventos adversos grado 3/4 en el brazo letrozol-everolimus fueron hiperglucemia (5%), estomatitis (2%), neumonitis (2%), e infecciones (2%). Los 3 casos de neumonitis grado 3 resolvieron completamente tras la interrupción del tratamiento con RAD.

Este estudio demostró que RAD incrementa significativamente la eficacia de letrozol en el tratamiento del CM RE-positivo de diagnóstico reciente en términos de, respuesta tanto clínica como antiproliferativa.

Tratamiento con inhibidores de mTOR en el contexto de cáncer de mama con receptores hormonales positivos avanzado (tabla 4)

Los resultados de un estudio fase Ib de pacientes con CM RE-positivo avanzado, quienes se encontraban estables o en progresión bajo tratamiento con letrozol, demostró que la terapia diaria con letrozol (2.4 mg/día) y RAD (10 mg/día) fue bien tolerada. Las toxicidades fueron concordantes con aquellas observadas con la monoterapia con RAD; no se detectaron interacciones farmacocinéticas aparentes y se encontró evidencia de actividad antitumoral⁵⁵.

Inhibidores de mTOR: temsirolimus en cáncer de mama metastásico

Un estudio fase II en 92 mujeres comparó la eficacia y la seguridad de letrozol 2.5 mg solo o en combinación con temsirolimus diario 10 o 30 mg⁵⁶. Las pacientes en el grupo con

temsirolimus 30 mg, experimentaron una SLP más prolongada en comparación con aquellas tratadas exclusivamente con letrozol (18 vs. 9.5 meses, respectivamente).

Con base en estos resultados, se llevó a cabo un ensayo fase III con asignación aleatoria y doble enmascaramiento que evaluó temsirolimus en combinación con letrozol en mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado o CMM⁵⁷.

Noviecenas noventa y 2 mujeres fueron asignadas aleatoriamente en una razón 1:1 a la administración de temsirolimus oral (30 mg/día por 5 días cada 2 semanas) o placebo en combinación con letrozol (2.5 mg/día). En el análisis provisional (intermedio), el grupo con la combinación terapéutica presentó un índice superior de eventos adversos grado 3-5 comparado con el grupo control de monoterapia (37 vs. 22%). No se detectaron diferencias en las TR globales, las tasas de beneficio clínico (TBC) ni en la SLP entre los 2 grupos después de que se registraron 382 eventos (52%) en el análisis intermedio, lo cual mostró que la adición de temsirolimus a letrozol no generó ninguna mejora en el desenlace clínico en mujeres posmenopáusicas con CM avanzado o metastásico.

Inhibidores de mTOR: sirolimus en cáncer de mama metastásico

Un ensayo clínico reciente evaluó la adición de TAM a sirolimus (SIR) en CMM RH-positivo, HER2-negativo, en un centro único con 3 hospitales de referencia periféricos⁵⁸. El estudio fue realizado en 2 grupos, incluyendo 200 pacientes en cada grupo: a) Exposición previa a IA o fallo con TAM dentro de los 6 meses previos y b) Ausencia de exposición previa a IA. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a TAM (20 mg una vez al día) o a TAM con SIR (2 mg/día). El criterio principal de valoración fue la TR y el TPP. Los resultados del grupo a) demostraron una TR del 4.1 vs. 38.8% ($p=0.00018$) y el TPP fue de 3.3 meses vs. 11.7 meses (HR: 0.43; $p=0.0023$) con TAM y TAM/SIR, respectivamente. De manera notable, en las pacientes que progresaron dentro de los 6 meses posteriores, la magnitud del beneficio fue menor (TPP: 2.2 vs. 7.4 meses; HR: 0.62; $p=NS$). En el grupo b), la TR fue del 32.7 vs. 75.6% ($p=0.0043$) y el TPP fue de 9 vs. 16 meses (HR: 0.48; $p=0.0028$).

Los eventos adversos grado 3/4 en el brazo con SIR fueron principalmente secundarios a la anemia (21%) y anomalías metabólicas (hiperglucemia 16%, hipercolesterolemia 11%, hipertrigliceridemia 11%). Los casos estomatitis grado 3/4 se reportaron únicamente en el 8%. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con la combinación incrementó la TR y el TPP, a la vez que produjo mayores niveles de calidad de vida ajustada por supervivencia.

Inhibidores de mTOR: everolimus en cáncer de mama metastásico

El estudio clínico fase II TAMRAD incorporó a 111 pacientes con CMM HR-positivo, HER2-negativo, quienes habían recibido previamente terapia adyuvante con un IA⁵⁹. Tras la estratificación de conformidad con la presencia de resistencia primaria o secundaria (determinada por la progresión temprana o tardía después del tratamiento con el IA previo), las pacientes fueron asignadas aleatoriamente 1:1 a tratamiento con TAM solo (20 mg/día) ($n=57$) o en combinación

Tabla 4 Tratamiento en CM metastásico RH-positivo con inhibidores de mTOR

Referencia	Ensayo/(Fase)	N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta /Eficacia	Toxicidades reportadas grados 3 y 4 (%)
Awada A et al., 2008	(Fase Ib)	18	Abierto con escalamiento de dosis	RE+, CM metastásico estable o sin respuesta a letrozol	Letrozol + everolimus 5 mg (6 pts) y letrozol + everolimus 10 mg (12 pts)	Seguridad y farmacocinética	Mejor respuesta 10 mg cohorte (n = 12): 8.3%, TRO: 42%, EE: 33%, EE: > 6 m, EP: 25%	No farmacocinética interacción de everolimus y anastrozol; un paciente con grado 3 neutropenia y trombocitopenia
Baselga J et al., 2005	(Fase II)	92	Aleatorizado fase II		Letrozol + temsirolimus 30 mg vs. letrozol + temsirolimus 10 mg vs. letrozol	SLP	SLP: 13.2 vs. 11.5 vs. 11.6 m TRG: 40 vs. 33 vs. 45%	Hiper glucemia (10%) Astenia (3%)
Chow L et al., 2006	NCT00083993 (Fase III)	992	Aleatorizado Doble ciego, control-placebo, multicéntrico global	Mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado o metastásico, primera línea metastásica	Letrozol + temsirolimus vs. letrozol + placebo	SLP	SLP: 9.2 vs. 9.2 m TRO: 24 vs. 24%	(Brazo temsirolimus) Disnea 3 Neutropenia 3 Hiper glucemia 4 GGT 3
Bachelot T et al., 2010. Bourgier C, et al., 2011	TAMRAD (Fase II)	111	Aleatorizado global	RE+, RP+, HER2+; Resistencia a IA	Tamoxifeno + everolimus vs. tamoxifeno	TBC	TBC: 61.1 vs. 42.1% (p = 0.045) TPP: 8.6 vs. 4.5 m, HR = 0.54 (p = 0.0021) ST: HR 0.45 (p = 0.007) TPP en resistencia primaria: 5.4 vs. 3.8 m, HR 0.70 (p = NS) ST en resistencia primaria: HR = 0.73 (p = 0.41) TPP en resistencia secundaria: 14.8 vs. 5.5 m, HR = 0.46 (p = 0.0087) ST en resistencia secundaria: HR = 0.21 (p = 0.002)	(Brazo everolimus) Estomatitis 11.1 Dolor 9.3 Anorexia 7.4 Fatiga 5.6 Tromboembolia 5.6 Rash 3.7 Diarrea 1.9 Neumonitis 1.9

Tabla 4 (Continuación)

Referencia	Ensayo/(Fase)	N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta /Eficacia	Toxicidades reportadas grados 3 y 4 (%)
Bhattacharyya GS, et al., 2011	(Fase II)	400	Aleatorizado	RE+, RP+, HER2 Grupo 1: Exposición previa a IA o falla con tamoxifeno en 6 meses anteriores Grupo 2: Sin exposición previa a IA	Tamoxifeno + sirolimus vs. Tamoxifeno	TR y TPP	Grupo 1: <u>RR</u> : 38.8 vs. 4.1% (p = 0.00018) <u>TPP</u> : 11.7 vs. 3.3 m, HR = 0.43 (p = 0.0023) <u>TPP</u> in resistencia primaria: 7.4 vs. 2.2 m, HR = 0.62 (p = NS) Grupo 2: <u>RR</u> : 75.6 vs. 32.7% (p = 0.0043) <u>TPP</u> : 16 vs. 9 m, HR = 0.48 (p = 0.0028)	(Brazo sirolimus) Anemia 21 Hiper glucemia 16 Hipercolesterolemia 11 Hipertrigliceridemia 11 Estomatitis 8 Fatiga 6 Diarrea 3 Neumonitis 1 (Brazo everolimus) Estomatitis 8 Fatiga 4 Disnea 4 Anemia 6 Hiper glucemia 5 AST 4 Neumonitis 3
Baselga J et al., 2011	BOLERO-2 (Fase III)	724	Aleatorizado Doble ciego	RE+, RP+, HER2-; resistencia a letrozol o anastrozol	Exemestano + Everolimus vs. Exemestano	SLP	SLP valoración local: 6.93 vs. 2.83 m, HR = 0.43 (p = 1.4×10^{-15}). SLP valoración local: 10.6 vs. 4.1 m, HR = 0.36 (p = 3.3×10^{-15})	

AST: aspartato transaminasa; BOLERO: *Breast Cancer Trials of Oral Everolimus*; CM: cáncer de mama; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; GGT: gamma-glutamyl transferasa; HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; N: número de pacientes; NS: no significativo; RE+: positivo para receptores de estrógeno; RP: respuesta parcial; RP+: HER2-; EGFR2 humano negativo; positivo para receptores de progesterona; RR: razón de riesgo; SLP: supervivencia libre de progresión; TAMRAD: tamoxifeno (TAM) con everolimus (RAD) trial; TBC: tasa de beneficio clínico; TPP: tiempo hasta la progresión de la enfermedad; TR: tasa de respuesta; TRG: tasa de respuesta global; TRG: tasa de respuesta objetiva.

con RAD (10 mg/día) (n=54). El criterio principal de valoración del ensayo fue la TBC, definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable a 6 meses. En un análisis exploratorio tras un seguimiento de una media de 24 meses, la TBC fue del 42.1% en el grupo con TAM y del 61.1% ($p=0.045$) en el grupo con TAM/RAD⁶⁰.

De manera similar, el TPP favoreció el grupo con la combinación (4.5 meses vs. 8.6 meses; HR: 0.54; $p=0.0021$), así como la SG (HR: 0.45; $p=0.007$).

Si bien los eventos adversos asociados a interrupciones permanentes del tratamiento no fueron más frecuentes con la combinación (7% TAM vs. 5.6% TAM/RAD), la totalidad de eventos adversos resultó superior con la combinación, en particular, episodios de fatiga, estomatitis, exantema, anorexia y diarrea, los cuales requirieron reducciones de dosis en un 28% de las pacientes (ninguna con TAM).

Las diferencias en la TBC fueron más acentuadas en las pacientes con resistencia hormonal secundaria (44.3% con TAM vs. 74.1% con TAM/RAD). Al analizar el TPP en función de la resistencia hormonal intrínseca, Bachelot notó que, entre las pacientes con resistencia primaria, el TPP fue de 2.8 meses con TAM y de 5.4 meses con la combinación (HR: 0.70; $p=NS$). Entre aquellas con resistencia hormonal secundaria, el TPP fue de 5.5 meses con TAM y de 14.8 meses con TAM/RAD (HR: 0.73; $p=0.41$ vs. HR: 0.21; $p=0.002$).

Dos biomarcadores de la activación de mTOR fueron evaluados en 35 pacientes en el tumor primario. pS6K y 4E-BP1 son efectores corriente abajo en la vía de señalización mTOR: pS6K es estimulado y 4E-BP1 es inhibido por mTOR. Las pacientes con expresión elevada de pS6K y baja de 4E-BP1 demostraron el mayor beneficio en el TPP en función de la expresión de biomarcadores. Estos resultados preliminares del análisis de traducción demuestran una posible correlación entre biomarcadores de activación de mTOR y la eficacia de RAD.

Los datos de seguridad demostraron que la toxicidad fue manejable en ambos grupos. La dosis de RAD tuvo que ser disminuida a 5 mg/día en el 20% de los casos y el 7 y el 22% tuvieron que suspender el tratamiento de manera permanente debido a toxicidades en los brazos con TAM y TAM+RAD, respectivamente. Los eventos adversos severos (grados 3-4) > 10% fueron estomatitis (0/11%, TAM/RAD+TAM) y dolor (19/9%).

Con base en estos resultados, los investigadores planean realizar estudios adicionales a fin de evaluar la combinación de RAD y terapia hormonal como opción de segunda línea para mujeres con CM RH-positivo, HER2-negativo.

Ensayo fase III BOLERO-2

BOLERO-2 es un ensayo fase III que incluyó a 724 mujeres posmenopáusicas con CM RE-positivo, HER2-negativo avanzado, quienes cursaban con CM avanzado refractario (con recurrencia o progresión posterior a terapia previa con letrozol o anastrozol)⁶¹. Las pacientes fueron asignadas al azar en una proporción de 2:1 a un tratamiento con RAD 10 mg/día o placebo, ambos brazos con la administración adicional de exemestano 25 mg/día. El criterio principal de valoración del ensayo fue la SLP. No se permitió el cruce de brazo tras la progresión. Las terapias previas incluyeron TAM (48%),

fulvestrant (16%) y un régimen de quimioterapia (25%). Por definición del protocolo, el 84% de las pacientes presentaba sensibilidad previa a la terapia hormonal (respuesta o estabilización prolongada en el ámbito metastásico o al menos 2 años de terapia adyuvante).

El ensayo fue detenido después de que en un análisis intermedio previamente especificado en febrero de 2011 se encontró una mejora significativa en la SLP en una evaluación local del grupo con terapia combinada: media de 6.9 meses vs. 2.8 meses (HR: 0.43; $p=1.4 \times 10^{-15}$). En la evaluación central, RAD incremento la media de supervivencia de 4.1 a 10.6 meses (HR: 0.36; $p=3.3 \times 10^{-15}$). En cada uno de los subgrupos definidos prospectivamente se observó uniformidad del efecto del tratamiento con un HR estimado que osciló entre 0.25 y 0.60. La TR global y la TBC fueron significativamente superiores en el grupo con la combinación (9.5 vs. 0.4%, $p<0.0001$ y 33.4 vs. 18%, $p<0.0001$, respectivamente). Los datos de SG aún eran inmaduros al momento del análisis preliminar, pero se habían consignado un total de 83 fallecimientos: un 10.6% en el brazo con la combinación y un 13.0% en el brazo con exemestano.

El motivo principal para la interrupción definitiva del medicamento fue la progresión de la enfermedad. Un porcentaje superior de pacientes suspendió de manera permanente el tratamiento en el brazo con la combinación, en comparación con el brazo de control, debido a eventos adversos (6.6 vs. 2.5%). Los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentes en el brazo con RAD fueron estomatitis (8%), anemia (5%), disnea (4%), hiperglucemia (4%), fatiga (3%) y neumonitis (3%). Si bien los efectos secundarios grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo con la combinación, esto no se tradujo en diferencias en la calidad de vida.

Este es el primer estudio fase III a gran escala de un agente molecular (terapia dirigida), RAD, el cual en combinación con una terapia endocrina reportó una mejora significativa en la SLP y la TR, así como un perfil de seguridad manejable. Los resultados del ensayo fueron reportados antes de lo previsto en el primer análisis preliminar en virtud de que el resultado con la combinación había excedido el umbral de significación previamente especificado para la SLP. Consecuentemente, los datos de SG aún son inmaduros y son esperados con gran interés. El estudio mantiene el enmascaramiento hasta el momento. La magnitud del efecto de RAD en este ensayo fue sumamente importante, con un HR de 0.36, lo cual resulta equiparable al efecto de trastuzumab en CMM HER2-positivo, de gefitinib en cáncer pulmonar de células no pequeñas con mutación del EGFR) y de imatinib en tumores del estroma gastrointestinal, de modo que la magnitud del efecto de RAD en este entorno se ubica dentro del rango de las principales ventajas establecidas recientemente en oncología médica.

Mecanismos propuestos: resistencia a mTOR

Se han descrito 2 vías reguladoras que podrían limitar la efectividad de los fármacos que han sido desarrollados para modificar el mTOR en el cáncer⁴⁴. La cinasa S6K, activada en la vía mTOR, se encarga de fosforilar y desestabilizar las proteínas sustrato 1 y 2 del receptor de insulina (IRS1/IRS2 – *insulin-receptor substrate 1 and 2*) en células con respuesta al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)⁶².

La inhibición de mTOR puede bloquear la retroalimentación negativa del IGF-1R que interfiere con la señalización de Akt/PI3K. Esto deriva en un incremento en la fosforilación de Akt, actividad proteína-cinasa y señalización corriente abajo, lo cual potencialmente podría contrarrestar la inhibición de mTOR⁴³. Por lo tanto, la preocupación se ha concentrado en que la pérdida de este ciclo de retroalimentación negativa podría superar y limitar la efectividad antitumoral del bloqueo de mTOR⁶³. Con base en modelos preclínicos, la inhibición doble tanto de IGF-1R (con anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina-cinasa) como de mTOR deriva en un efecto antiproliferativo superior a cada una de las estrategias por separado, de modo que esta combinación está siendo evaluada actualmente en ensayos fase I/II en pacientes con CM^{43,64}.

También existe un ciclo de regulación positiva que involucra al complejo mTOR2 que es activado directamente por factores de crecimiento⁶⁵. En contraste con mTOR1, el complejo mTOR2 fosforila a Akt de manera directa, y se piensa que se requiere de la activación completa de la vía Akt por señales mitogénicas. El complejo mTOR2 funciona como un regulador positivo de Akt corriente arriba y transmite una señal estimuladora adicional a mTOR1. Sin embargo, los análogos de rapamicina que actúan sobre las proteínas de mTOR parecen bloquear de manera específica el complejo mTOR1 sin inhibir el complejo mTOR2^{66,67}.

Implicaciones prácticas

Tolerancia y toxicidad

Como se ha descrito previamente, las principales toxicidades asociadas al uso de inhibidores de mTOR son estomatitis, neumonitis, y anomalías metabólicas. Desde que temsirolimus⁶⁸ y RAD^{69,70} fueron aprobados para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en 2007 y 2008, respectivamente, la mayoría de la experiencia en el manejo de las toxicidades relacionadas con estos compuestos proviene de los estudios de registro. Recientemente, un grupo de expertos publicó la guía para el manejo de efectos adversos selectos relacionados con el uso de RAD en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico⁷¹. Para recomendaciones clave y modificaciones específicas a las guías, a continuación se presentan algunas sugerencias.

Estomatitis

Si bien la experiencia en el tratamiento de la estomatitis asociada a RAD es limitada, la eficacia de los corticosteroides tópicos y enjuagues bucales en el tratamiento de la estomatitis inducida por quimioterapia ha sido revisada ampliamente y puede ser aplicable a pacientes en tratamiento con RAD^{72,73}. El panel recomienda mantener una higiene oral adecuada, tratamiento de los focos infecciosos y evitar productos que contengan alcohol o peróxido, dado que pueden exacerbar la afección. Asimismo, el panel recomienda examinar a los pacientes para detectar infecciones por herpes u hongos, con la institución de un agente antiviral o antimicótico en caso necesario.

Neumonitis intersticial

En las pacientes con síntomas respiratorios iniciales o con múltiples metástasis pulmonares documentadas, deberá llevarse a cabo un abordaje diagnóstico por tomografía computarizada de tórax, así como pruebas de la función respiratoria y saturación arterial de oxígeno, previamente al uso de RAD. En las pacientes sin evidencia de compromiso de la función pulmonar, se pueden realizar pruebas de la función pulmonar y estudios por tomografía computarizada a discreción del médico tratante. En caso de síntomas moderados o severos durante el tratamiento con RAD, se puede considerar una interrupción temporal de la terapia; tras la resolución de los síntomas, se puede reiniciar RAD a una dosis reducida de 5 mg/día.

Anomalías metabólicas

La aparición de valores de laboratorio anormales puede ser manejada habitualmente sin interrupción del tratamiento. Se recomienda intervención a partir del grado 2 de toxicidad, adecuando la magnitud de la intervención a la anomalía metabólica específica. Las pacientes con diabetes subyacente requieren de monitorización cercana y, potencialmente, modificaciones a su régimen hipoglucemiante. Dado que se observó que la hiperglucemia se presentó principalmente en pacientes con niveles de glucosa en ayuno anormales previos al tratamiento, se remarca la necesidad de alcanzar un control glucémico óptimo antes de iniciar la administración de RAD. También se recomienda la monitorización periódica de los niveles de glucosa en ayunas.

Nuevas estrategias y perspectivas

Existe una necesidad clínico-terapéutica no satisfecha en el CM RH-positivo, HER2— avanzado. En vista de que los estudios preclínicos han respaldado la hipótesis de que la inhibición de mTOR potencialmente podría revertir la resistencia a la terapia endocrina, serán de particular interés estudios futuros que evalúen la inhibición de mTOR en combinación con la inhibición de vías paralelas compensatorias de mTOR (p. ej., inhibidores de IGF-1R). Con base en BOLERO-2 y otros resultados positivos, la inhibición de mTOR en combinación con terapia endocrina será considerada una nueva estrategia terapéutica para mujeres con CM avanzado previamente tratado con IA. Se requieren nuevos marcadores diagnósticos para seleccionar a las pacientes con base en la actividad de mTOR, a fin de poder aprovechar al máximo los efectos de esta prometedora clase de fármacos.

Entre las perspectivas desconocidas y futuras, resta por resolver e investigar las siguientes interrogantes: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en pacientes que progresan con hormonoterapia, entre quimioterapia vs. hormonoterapia? ¿Cuál es el uso de RAD más allá de la progresión? ¿Combinación con quimioterapia? ¿Cuál es el papel de RAD en el entorno neoadyuvante o adyuvante? ¿Cuáles son los posibles biomarcadores predictivos de respuesta o resistencia al tratamiento con inhibidores de mTOR?

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:1609–10.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14:2738–46.
- Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2008;26:798–805.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131–9.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365:60–2.
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:45–53.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747–57.
- Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25:486–92.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:766–76.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:684–90.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28:509–18.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1135–41.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081–92.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:559–70.
- Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 7:vii10–20.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455–62.
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006;7:991–6.
- Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): A randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:321–31.
- Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: Preliminary results. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106 Suppl 1 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.abstracts2view.com/sabcs07/view.php?nu=SABCS07L1167>.
- Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom (Adjuvant Tamoxifen-To Offer More?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer-Preliminary results. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008; 26 (15-suppl) [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/513.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1262–71.
- Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol*. 2008;19:877–82.
- Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1845–53.
- Mamounas EP, Lembersky B, Jeong JH, et al. NSABP B-42: A clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:416–21.
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3784–96.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. accessed Nov 4, 2011.
- Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi12–24.
- Rodríguez Lajusticia L, Martín Jiménez M, López-Tarruella Cobo S. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008;10:462–7.
- Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18:3748–57.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Stzzudy Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:3758–67.
- Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105 Suppl 1:19–29.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer

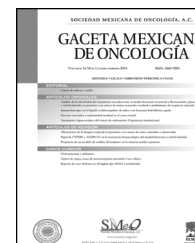
- Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:4883-90.
34. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1285-91.
35. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD003370.
36. Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A, et al. Abstract S1-3: A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Follow-up analysis from the 'FIRST' Study. *Cancer Res*. 2010;70 24 Suppl:S1-3 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24/MeetingAbstracts/S1-3.
37. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer*. 2009;45:527-35.
38. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology*. 2005;69:471-7.
39. Howell A, Phippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: A prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2005;104:236-9.
40. Osborne CK, Phippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3386-95.
41. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-403.
42. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol*. 2008;26:1664-70.
43. Margariti N, Fox SB, Bottini A, Generali D. Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors. Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:599-606.
44. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006;441:424-30.
45. Wu G, Xing M, Mambo E, et al. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R609-16.
46. Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res*. 2005;65:2554-9.
47. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res*. 2004;10 1 Pt 2:3315-6S.
48. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-47.
49. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, Schiff R. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: Molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev*. 2008;29:217-33.
50. DeGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8059-67.
51. Beeram M, Tan QT, Tekmal RR, Russell D, Middleton A, DeGraffenried LA. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling. *Ann Oncol*. 2007;18:1323-8.
52. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5319-28.
53. Macaskill EJ, Bartlett JM, Sabine VS, et al. The mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in early breast cancer: Results of a pre-operative study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:725-34.
54. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2630-7.
55. Awada A, Cardoso F, Fontaine C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: Results of a phase I study with pharmacokinetics. *Eur J Cancer*. 2008;44:84-91.
56. Baselga J, Roche HPF. Treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with temsirolimus: a randomized, 3-arm, phase 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94 Suppl 1:S62.
57. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100 Suppl 1:6091 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/sabcs06/view.php?nu=SABCS06L_884.
58. Bhattacharyya GS, Biswas J, Singh JK, et al. Reversal of tamoxifen resistance (hormone resistance) by addition of sirolimus (mTOR inhibitor) in metastatic breast cancer. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
59. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). *Cancer Res*. 2011;70 24 Suppl:S1-6 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24/MeetingAbstracts/S1-6.
60. Bourcier C, Coquard R, Provencal J, et al. Exploratory subgroup analysis of the TAMRAD phase 2 GINECO trial comparing tamoxifen (TAM) plus everolimus (RAD) with TAM alone in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AIs): Implication for research strategies. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
61. Baselga J, Campone M, Sahmoud T, et al. Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: Results of the BOLERO-2 phase III Trial. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
62. Sabatini DM. mTOR and cancer: Insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:729-34.
63. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res*. 2006;66:1500-8.
64. Di Cosimo S, Baselga J. Targeted therapies in breast cancer: Where are we now? *Eur J Cancer*. 2008;44:2781-90.
65. Johnson SRD. Role of the mTOR pathway in endocrine-resistant breast cancer—Opportunities for novel combination strategies. 2009 Educational Book. 2009.
66. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*. 2004;6:1122-8.

67. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307:1098–101.
68. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–81.
69. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449–56.
70. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256–65.
71. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:1287–98.
72. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roo-denburch JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006;85:690–700.
73. Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15:431–9.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Tuberculosis genital-peritoneal, la simuladora de cáncer de ovario. Reporte de un caso



Mercedes del Pilar Álvarez-Goris^{a,*}, Francisco Javier Ochoa Carrillo^b,
Ricardo Sánchez Zamora^a, Ángel Augusto Pérez-Calatayud^c,
Angélica Ariadna Torres Aguilar^a y Jesús Carlos Briones Garduño^{d,e}

^a Ginecología y Obstetricia/Alta especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, D. F., México

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

^c Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva, Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México, D. F., México

^d Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, Especialidad de Medicina Crítica en Obstetricia EAEM y UNAM, México, D. F., México

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

Recibido el 18 de agosto de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 7 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis
peritoneal;
Tuberculosis genital;
Neoplasia ovárica

KEYWORDS

Peritoneal
tuberculosis;
Genital tuberculosis;
Ovarian neoplasm

Resumen Presentamos el caso de una paciente de 29 años de edad con fuerte sospecha de cáncer ovárico con enfermedad pélvica inflamatoria, a la cual se le practicó una laparotomía y cuyas biopsias finales diagnosticaron tuberculosis peritoneal. La clínica era inespecífica: fiebre nocturna, síndrome constitucional y CA-125 elevado. Las masas pélvicas en el ultrasonido pueden ser comunes en ambas enfermedades, los cultivos pueden ser negativos y no son necesarios para el diagnóstico, el cual puede realizarse con las biopsias peritoneales, a fin de iniciar el tratamiento específico para el buen pronóstico de la evolución clínica.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Genital-peritoneal tuberculosis, the great mimic in ovarian cancer. A case report

Abstract The case is reported of a 29 year-old patient with a strong suspicion of ovarian cancer with pelvic inflammatory disease. A laparotomy was performed, with the final diagnosis of the biopsies being consistent with peritoneal tuberculosis. There were non-specific clinical data, such as night fever, constitutional syndrome, and elevated CA-125. Ultrasound pelvic

* Autor para correspondencia: Eje 2A Sur (Dr. Balmis) 148, Col. Doctores, C. P. 06726, México, D. F., México. Tel.: +5544584640, ext. 1612. Correo electrónico: goris14@hotmail.com (M.P. Álvarez-Goris).

masses may be common in both conditions. Cultures can be negative, and are not necessary for diagnosis, which can be performed with peritoneal biopsies, in order that specific therapy can be started to achieve a good prognosis of clinical outcome.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La tuberculosis es la gran simuladora y la manifestación genital es una entidad rara con una prevalencia del 1.8%¹, aunque este porcentaje puede variar debido a que es directamente proporcional a la incidencia de tuberculosis pulmonar en el área. La tuberculosis genital es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, el cual actualmente sigue siendo un problema de salud pública, sobre todo en los países en desarrollo². En las mujeres, la tuberculosis genital se presenta con alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea, esterilidad o metrorragia posmenopáusica, y el diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos al estudiar causas de esterilidad³. Sin embargo, en ocasiones excepcionales, en pacientes con manifestaciones peritoneales puede presentarse simulando un cáncer de ovario, con presencia de masas abdominales, ascitis, elevación del marcador oncológico indirecto CA-125, derrame pleural, anorexia y pérdida de peso³⁻⁶. La tuberculosis peritoneal corresponde a entre el 1 y el 3% de todas las localizaciones de la tuberculosis^{4,7,8} y es producida por el crecimiento del bacilo de Koch en la cavidad peritoneal⁸, por diseminación hematógena, rotura de un nódulo linfático contaminado o por diseminación directa de un absceso en la trompa de Falopio o en el intestino⁸.

El abordaje clínico de una mujer con una masa anexial con marcadores positivos es un problema habitual en la práctica ginecológica, motivo por el cual resulta necesario conocer los diagnósticos diferenciales que comparten la sintomatología del carcinoma ovárico, entre los que se encuentra la tuberculosis genital con afectación peritoneal⁹.

El propósito del presente trabajo consiste en mostrar un caso de tuberculosis simulando cáncer de ovario, ya que la presentación de la forma genital con síntomas sistémicos es excepcional, pero cuando se agrega el componente peritoneal, la sintomatología suele ser altamente indicativa de un proceso neoplásico, motivo por el cual es necesario tener en cuenta este diagnóstico diferencial.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 29 años de edad que ingresó en el Servicio de Medicina Interna con diagnóstico de fiebre de predominio nocturno y masa abdominal en estudio. La paciente refería síntomas de astenia y adinamia, con disminución abrupta de peso (12 kg en 3 meses), amenorrea de 4 meses de evolución y dolor abdominal sordo con intensidad 3/10. En la exploración física presentaba

abdomen distendido con hepatomegalia, doloroso a la palpación superficial y profunda, ascitis, mal estado general, taquicardia y taquipnea, síndrome constitucional, tacto vaginal con dolor a la movilización de cérvix y saco de Douglas abombado. Se inició un protocolo de estudio con pruebas de laboratorio y gabinete. La biometría hemática reveló anemia normocítica, sin leucocitosis; los cultivos de sangre, orina, secreción bronquial, cervical y líquido cefalorraquídeo no mostraron desarrollos. Los niveles de PCR se encontraron elevados (171 mg/l), en tanto que los marcadores tumorales mostraron un valor de CA-125 de 463.40 U/ml (rango normal: 0-35 U/ml), y el resto, sin alteración: alfafetoproteína 3.79 ng/ml, antígeno CA 19-9: 8.80 U/ml, antígeno carcinoembrionario 1.34 U/ml, fracción beta de HGC 0.620 mU/nl. Asimismo, se encontró sangre oculta en heces positiva. En los estudios de imagen se reportó ultrasonido y TAC con datos de hepatomegalia, ascitis, derrame pleural bilateral de predominio izquierdo, con líquido libre abdominal subdiafragmático en corredera derecha, interasa y en los espacios periuterinos; el líquido peritoneal mostraba septos fibrinoides irregulares, y el útero, dimensiones conservadas. El miometrio se encontró difusamente heterogéneo, y el endometrio central, con presencia de dispositivo intrauterino (figs. 1-3). Se observaron imágenes de aspecto tubular irregulares de borde ecogénico con contenido de apariencia semilíquida y de aspecto

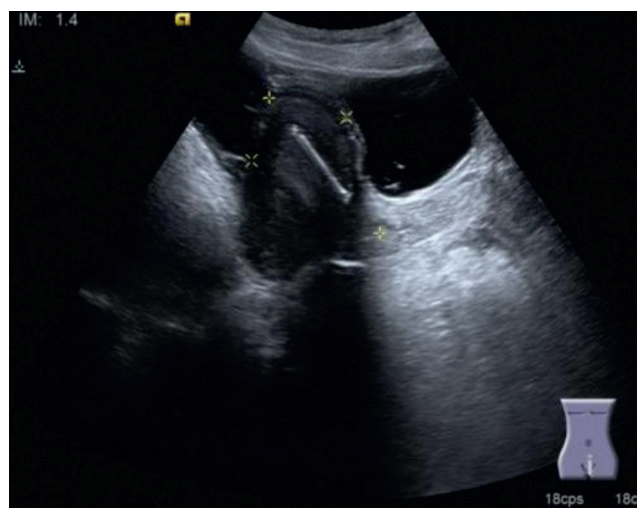


Figura 1 Corte sagital en el que se observa útero con miometrio difusamente heterogéneo y el endometrio central con presencia de dispositivo intrauterino.

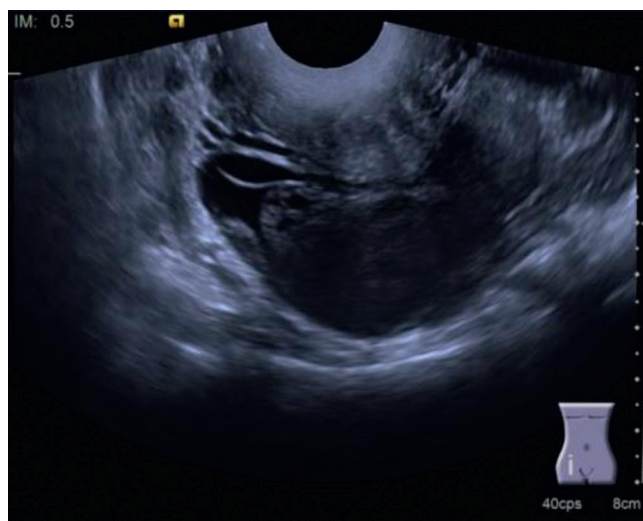


Figura 2 Líquido libre.

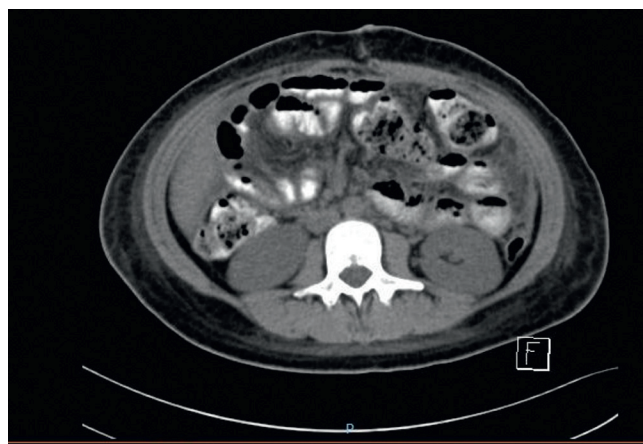


Figura 3 Tomografía axial computarizada.

morfológico complejo compatibles con proceso inflamatorio pélvico crónico, con adherencias perianexiales y periuterinas. Los hallazgos descritos en situación de anexos asociados al líquido libre peritoneal y el derrame pleural bilateral evidenciaron síndrome de Meigs, considerando como primera posibilidad diagnóstica tumores del cordón sexual-estromal (a considerar carcinomatosis peritoneal) o epitelial. Ante estos hallazgos, la paciente fue enviada al Servicio de Ginecología, donde se le retiró el dispositivo intrauterino con salida de abundante material purulento y fétido. Ante la sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria se le practicó una laparotomía con incisión media, encontrando pelvis congelada con presencia de siembra miliar, con pérdida de los planos quirúrgicos e imposibilidad de visualizar el útero y los anexos. Se obtuvieron biopsias de la pared abdominal, la corredera derecha y la corredera izquierda por parte del Servicio de Oncología, y se concluyó el procedimiento quirúrgico. La paciente fue egresada al Servicio de Medicina Crítica Obstétrica con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de modo que se instauró un tratamiento con meropenem, fluconazol y doxiciclina. El informe histopatológico definitivo reportó inflamación crónica granulomatosa en pared abdominal y correderas derecha e

izquierda, integrándose el diagnóstico de tuberculosis peritoneal. Se inició un tratamiento antifímico, con adecuada evolución de la paciente, quien fue egresada al Servicio de Terapia de Infectología para continuar tratamiento. La paciente presentó una evolución tórpida en las semanas posteriores y desarrolló choque séptico a pesar del tratamiento, que concluyó con su deceso.

Discusión

A pesar de las campañas de erradicación de la OMS, la tuberculosis se sigue considerando un grave problema de salud pública en zonas en desarrollo^{1,2}. Dicho padecimiento presenta una sintomatología clínica indefinible, de modo que se requiere de un alto índice de sospecha para establecer un diagnóstico de rutina^{6,9} y puede ser fácilmente confundida con enfermedad pélvica inflamatoria o cáncer de ovario^{2-6,9}. Se han descrito múltiples casos de pacientes con ascitis, masas pélvicas, niveles elevados de CA-125, implantes peritoneales, afectación mesentérica y paracentesis sin células malignas sin poder demostrar la presencia de micobacterias preoperatoriamente, de modo que son intervenidos bajo la sospecha de carcinoma de ovario avanzado, diagnosticándose tuberculosis genital en la laparotomía^{3,5,9}. Cuando se encuentra una paciente con CA-125 elevado y signos y síntomas indicativos es imperativo considerar como diagnóstico diferencial el cáncer de ovario⁹ y poner en práctica el protocolo de estudio completo, tal y como se hizo en el presente caso. Solo el 30% de las pacientes con tuberculosis pélvico-genital refiere antecedentes de enfermedad y solo el 27% presenta Mantoux positivo (el cual tiene una sensibilidad superior al 55%)⁶. El cultivo positivo de *Mycobacterium tuberculosis* puede variar de un 20 a un 80%, y el cultivo del líquido ascítico tiene muy baja sensibilidad: el 33% de los casos es positivo y el 68% solo cuando se busca intencionadamente^{6,10}. El diagnóstico preciso se obtiene por medio de las biopsias peritoneales obtenidas en cirugía, en las cuales se pueden observar las lesiones granulomatosas tuberculoideas^{5,6}. Dado que el pronóstico de la tuberculosis es bueno con una adecuada terapia tuberculostática y que la clínica y los estudios no difieren drásticamente entre las 2 enfermedades, es conveniente obtener biopsias peritoneales para el diagnóstico histopatológico temprano y la pronta instauración de una terapéutica que mejorará el desenlace final. Asimismo, se debe tener en mente que la posibilidad de que se trata de un cáncer de ovario y la dificultad del diagnóstico diferencial harán inevitable la práctica de laparotomías en algunas ocasiones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

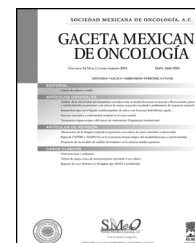
1. Botha MH, van der Merwe FH. Female genital tuberculosis. S Afr Fam Pract. 2008;50:12-6.

2. Liu Q, Zhang Q, Guan Q, et al. Abdominopelvic tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer and pelvic inflammatory disease: A series of 28 female cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:623–9.
3. Ocón Hernández O, Garrido Sánchez MC, García-García MJ, et al. Tuberculosis genital. Diagnóstico diferencial con cáncer de ovario. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2012;39:121–4.
4. Liu Q, Zhang Q, Guan Q, et al. Abdominopelvic tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer and pelvic inflammatory disease: A series of 28 female cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:623–9.
5. Koc S, Beydilli G, Tulunay G, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: A retrospective review of 22 cases. *Gynecol Oncol*. 2006;103:565–9.
6. Márquez MF, Rodríguez-Fernández MJ, Fernández-Sánchez M, et al. Tuberculosis peritoneal frente a cáncer de ovario: claves para un diagnóstico diferencial difícil. *Prog Obstet Ginecol*. 2003;46:38–41.
7. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, et al. Peritoneal tuberculosis La tuberculose péritonéale. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:60–9.
8. Tortorelli AP, Rosa F, Papa V, et al. Peritoneal tuberculosis. *Surgery*. 2012;151:488–9.
9. Mannella P, Genazzani AR, Simoncini T, et al. Pelvic tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:143–4.
10. Suarez E, Sala E, Gil-Moreno A, et al. Tuberculosis genital: una enfermedad que reaparece. *Ginecol Obstet Clin*. 2004;5:227–34.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Sarcoma pleomórfico indiferenciado renal primario: reporte de caso y revisión de la literatura



Milagros Abad-Licham^{a,b,*}, Daniel Carbajal-Vásquez^c, Patricia Coral-González^{b,d},
Teresa Cusma-Quintana^a, Eloy Silva-Capuñay^c y Juan Astigueta-Pérez^{b,c}

^a Servicio de Patología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo, Perú

^b Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO), Trujillo, Perú

^c Servicio de Urología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo, Perú

^d Servicio de Radiodiagnóstico, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo, Perú

Recibido el 5 de junio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Riñón;
Sarcoma;
Indiferenciado

KEYWORDS

Kidney;
Sarcoma;
Undifferentiated

Resumen Los sarcomas renales primarios son sumamente raros y representan entre el 1% y el 3% de las neoplasias malignas de riñón, siendo las formas histológicas más frecuentes el leiomiomasarcoma y el liposarcoma. El sarcoma pleomórfico indiferenciado renal primario es una variante rara de mal pronóstico, con alrededor de 60 casos descritos en la literatura. Presentamos el caso de una mujer de 52 años con un tumor renal derecho, tratada quirúrgicamente y cuyo diagnóstico histológico confirmado con estudio inmunohistoquímico fue sarcoma pleomórfico indiferenciado de la variedad de células gigantes.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the kidney: a case report and literature review

Abstract Primary sarcomas of the kidney are a rare entity and they account for 1 - 3 % of kidney malignancies, with the most common histological types being leiomyosarcoma and liposarcoma. Primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of the kidney is a rare variant with a poor prognosis, with about 60 cases described in the literature. The case is presented of a 52-year-old female with a right renal tumour. It was surgically treated, with an immunohistochemistry-confirmed histological diagnosis of undifferentiated pleomorphic sarcoma of the giant cell variant.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Carretera Panamericana Norte km. 558-Moche, Trujillo, La Libertad, Perú. Tel.: +0051-44-533008.
Correo electrónico: milagrosabadlicham@gmail.com (M. Abad-Licham).

Introducción

El sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI), antiguamente denominado fibrohistiocitoma maligno pleomórfico, es la neoplasia maligna de partes blandas más común en la vida adulta¹⁻³. Fue descrito por primera vez por O'Brien y Stout en 1964, siendo los lugares más afectados las extremidades (67-75%) y el retroperitoneo (6-16%)⁴⁻⁶. Sin embargo, también puede presentarse en otras localizaciones del sistema genitourinario, como por ejemplo, en orden de frecuencia: vejiga, próstata, cordón espermático, cápsula y parénquima renal^{4,6,7}. El SPI primario renal es extremadamente raro; su presentación clínica y manejo quirúrgico no difieren de las del carcinoma renal convencional, y para su diagnóstico se requiere de técnicas de inmunohistoquímica que lo confirmen⁷⁻⁹. Presentamos el caso de una mujer de 52 años con SPI renal primario, tratada quirúrgicamente, y que evolucionó desfavorablemente.

Presentación del caso

Paciente mujer de 52 años, natural y procedente de Chimbote, G₂P₂₀₀₂ con antecedente familiar directo de hepatocarcinoma. Ingresó en la institución por cursar durante los 4 meses previos con dolor en el hipocondrio y flanco derechos, pérdida ponderal de 10 kg, saciedad precoz, náuseas y vómitos sin presencia de hematuria macroscópica. En el examen físico preferencial la paciente se encontró adelgazada, con masa palpable, móvil, de consistencia incrementada en el hemiabdomen derecho.

En la tomografía computarizada se observó una masa tumoral de 223 × 190 mm, dependiente del polo superior del riñón derecho, encapsulada, con tenue trabeculado captador de contraste y amplia necrosis central (20UH). La tumoración estaba en contacto con el pedículo vascular, sin signos de infiltración, manteniendo un adecuado plano de clivaje en el borde hepático. No se observaban adenopatías retroperitoneales (fig. 1). En la radiografía de tórax no se encontraron lesiones compatibles con metástasis. Los exámenes de laboratorio de rutina mostraron parámetros normales.

Con estos resultados la paciente fue sometida a nefrectomía radical derecha con adrenalectomía ipsilateral y



Figura 1 TC de abdomen y pelvis: se observa tumor de 223 × 190 mm dependiente del riñón derecho, encapsulado, con tenue trabeculado captador de contraste y amplia necrosis central (20UH).

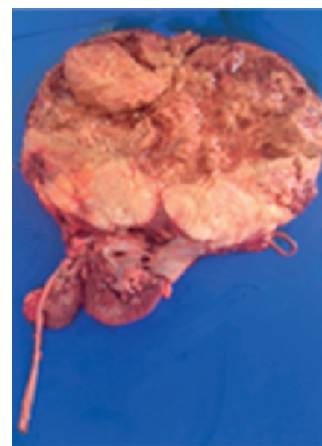


Figura 2 Fotografía de la pieza quirúrgica: se observa tumor de 23.0 × 18.0 cm de color pardo claro, con áreas de hemorragia y necrosis y que destruye los cálices renales e infiltra la cápsula renal, la grasa perirrenal y el seno renal.

disección de adenopatías retrocavas. En el laboratorio de patología se recibió la pieza quirúrgica, cuyo peso fue de 1,619 g; la grasa perirrenal se encontraba firmemente adherida al riñón; el mismo mostraba una superficie multinodular y de color pardo violáceo. Al corte se identificó un tumor de 20.0 × 18.0 cm que destruía los cálices renales e infiltraba la capsula renal, la grasa perirrenal y el seno renal. El tumor era de color pardo claro, con áreas de hemorragia y necrosis. También se observó uréter de 14.0 × 6.0 cm y glándula suprarrenal de 5.0 × 1.8 cm, sin alteraciones macroscópicas significativas. Además, se recibió un ganglio retrocavo congestivo de 3.5 cm (fig. 2).

En la microscopia se observó una neoplasia maligna fusocelular de tipo sarcomatoide, pleomórfica, con células gigantes multinucleadas, alto índice mitótico (12-15 mitosis/10 CAP), necrosis tumoral y embolia vascular. La neoplasia infiltraba la cápsula renal, la grasa renal y el seno renal. El uréter, la glándula suprarrenal y el borde quirúrgico se encontraron libres de neoplasia, al igual que el ganglio retrocavo (0/1) (fig. 3 A-C).

El estudio inmunohistoquímico mostró positividad difusa a vimentina y focal a CD 68, confirmando la naturaleza mesenquimal de la neoplasia; el resto de marcadores específicos a otros linajes celulares resultó negativo (tabla 1). Con estos resultados se concluyó como diagnóstico sarcoma pleomórfico indiferenciado renal primario de la variedad de células gigantes (fig. 4 A-E).

La paciente toleró el procedimiento quirúrgico y fue dada de alta el séptimo día del postoperatorio. Tres meses

Tabla 1 Perfil inmunohistoquímico de los sarcomas renales

Marcador	Expresión
Vimentina	Positivo difuso
CD 68	Positivo (focal)
Desmina	Negativo
Alfa actina	Negativo
S 100	Negativo

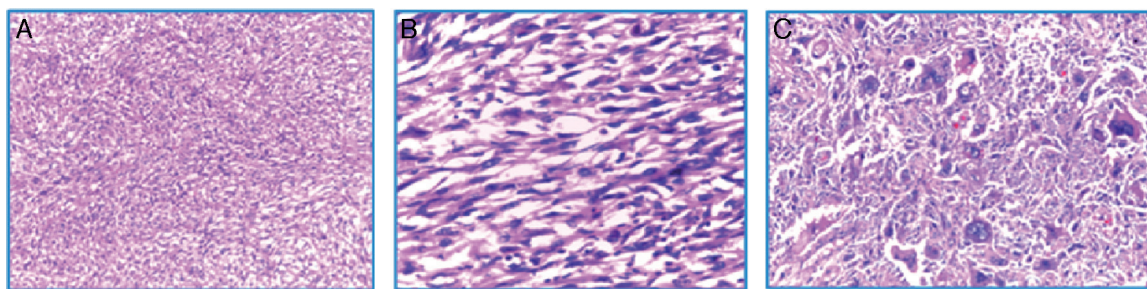


Figura 3 Microscopía (H-E): A. 10 $\times$. Vista panorámica del tumor renal en el que se observa proliferación neoplásica fusocelular con patrón de crecimiento estoriforme. B. 40 $\times$. Microfotografía a mayor aumento, en la que se observan células fusiformes malignas en relación con sarcoma. Nótese la hiperchromasia nuclear. C. 100 $\times$. Detalle a alto poder, células pleomórficas gigantes con multinucleación.

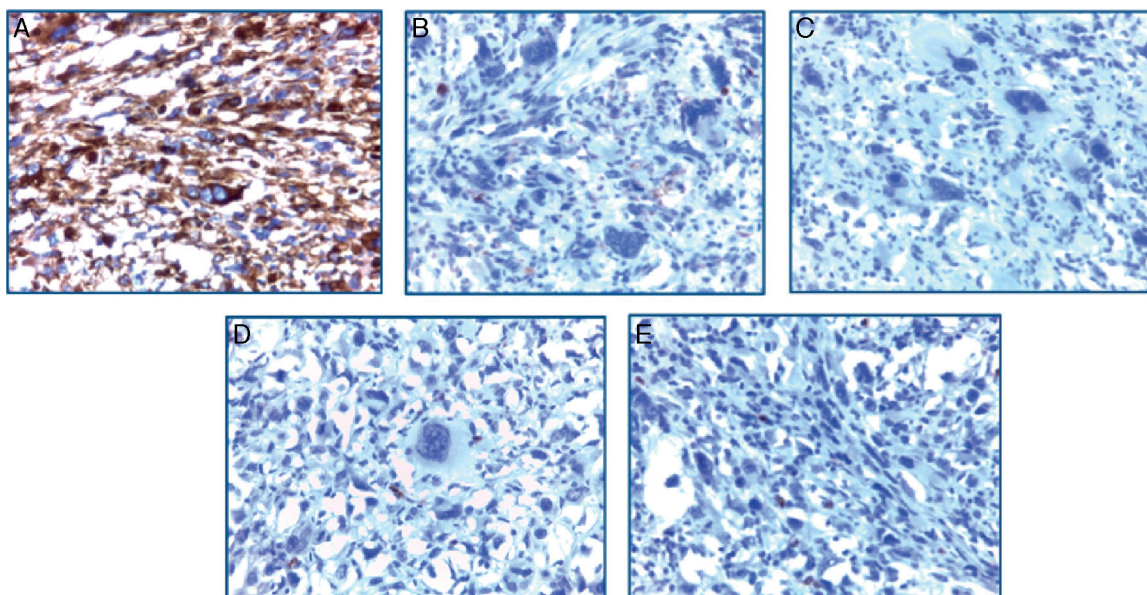


Figura 4 Microscopía 40x (inmunohistoquímica). A. Vimentina: positivo intenso. B. CD 68: positivo focal. C. Desmina: negativo. D. Alfa actina: negativo. E. S 100: negativo.

después reingresó en el instituto por presentar disnea de leve y mediano esfuerzo, sin tolerancia al decúbito. En la radiografía de tórax se observó una masa tumoral macronodular en la región parietocostal derecha, asociada a derrame y atelectasia compresiva. La paciente entró en una fase de deterioro progresivo y finalmente falleció por compromiso multisistémico.

Discusión

Los sarcomas primarios de riñón son neoplasias de origen mesenquimatoso muy poco frecuentes que constituyen entre el 1% y el 3% de los tumores renales malignos^{1,2,5}. Dependiendo de su tipo histológico se han descrito casos de leiomioma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, sarcoma pleomórfico, sarcoma sinovial y osteosarcoma^{4,7,10-12}. El más común de estos tumores es el leiomioma, que representa entre el 40% y el 60% de los casos publicados^{2,3}.

El SPI, antes llamado fibrohistiocitoma pleomórfico maligno^{5,13}, es una variante inusual, con alrededor de

60 casos publicados en la literatura mundial, la mayoría del siglo pasado; no se encontraron reportes nacionales en la revisión bibliográfica^{1,7}. No existen criterios definidos para el diagnóstico del sarcoma renal primario; sin embargo, se sugieren los siguientes: 1) ausencia de antecedentes de sarcoma en otra localización anatómica (excepto por la presencia de metástasis); 2) un estudio macroscópico que demuestre el origen renal de tumor; 3) exclusión del diagnóstico de carcinoma renal de patrón sarcomatoide; y 4) de existir una metástasis esta debe ser más pequeña que el tumor renal^{2,13,14}. Su origen sigue siendo desconocido y la hipótesis más aceptada es la que considera las células mesenquimatosas pluripotenciales como sus precursoras^{1,6,9}. Otra teoría aceptada es la que involucra las células del sistema fagocítico mononuclear¹⁵⁻¹⁷.

El SPI primario de riñón ocurre principalmente en adultos entre la quinta y séptima décadas de la vida, y compromete a ambos sexos por igual^{1,16,18}. La clínica es inespecífica, y por lo general depende del tamaño de la masa tumoral. El síntoma inicial es el dolor en el flanco comprometido asociado a pérdida de peso, como se describe en el caso que

presentamos; también se reporta fiebre, masa palpable y más raramente hematuria^{15,18,19}.

Los estudios de imagen permiten documentar la composición, densidad, extensión y la relación con órganos y estructuras adyacentes¹⁵. La radiografía abdominal presenta aumento de densidad con efecto de masa a nivel del flanco comprometido, y la ecografía permite identificar la localización, el tamaño y la estructura renal interna¹⁵. Aunque el SPI es indistinguible tanto clínica como radiográficamente del carcinoma renal, utilizando imágenes de mayor resolución, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética se puede orientar el diagnóstico^{14,15,20}. Se han descrito características radiológicas sugestivas de SPI: 1) tumores con varias intensidades de señales en la resonancia magnética; 2) tumores hipovasculares o avasculares en la angiografía; (3) tomográficamente presencia de áreas hipodensas (degeneración quística) e hiperdensas (calcificaciones); y 4) tumores mayores de 10 cm que no invaden la vena renal ni la cava; estos últimos criterios se encontraban presentes en nuestro caso^{6,15}.

El diagnóstico definitivo es histológico con confirmación inmunohistoquímica^{6,18}. El riñón más afectado suele ser el izquierdo¹, a diferencia de nuestro caso, en el que se trató del derecho. Los SPI renales son de gran tamaño y presentan características similares a los sarcomas de partes blandas; son multilobulados, de color amarillo grisáceo, deficientemente encapsulados y con extensas áreas de hemorragia y necrosis^{7,13}. Microscópicamente se caracterizan por presentar células fusiformes muy pleomórficas y multinucleadas que se entremezclan con fibroblastos y macrófagos^{13,18}. La actividad mitótica es intensa, identificándose infiltrado inflamatorio y áreas de necrosis^{15,16}. Se han descrito 5 variantes histológicas, las cuales en orden de frecuencia son: estoriforme-pleomórfico, mixoide, de células gigantes, inflamatorio y angiomatoso^{1,6,13}. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, se establece el diagnóstico por exclusión, utilizando el panel de marcadores clásico para sarcomas de partes blandas⁵. Lo más importante es la negatividad de las reacciones a linajes celulares específicos y la positividad intensa a vimentina y variable a CD 68, quimiotripsina, Leu-M3 y otros marcadores histiocíticos^{7,15,18}. El estudio histológico del caso que reportamos presenta características morfológicas de sarcoma de alto grado, en el que predominan las células gigantes multinucleadas. La positividad a vimentina y CD 68 confirma la naturaleza mesenquimatosa del tumor, siendo negativos los otros marcadores utilizados para determinar el linaje específico.

El diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas, como la pielonefritis xantogranulomatosa, y malignas como el carcinoma sarcomatoide renal y otros tipos de sarcoma^{6,13,14}. En el caso específico de la variedad células gigantes debe distinguirse del leiomioma de células gigantes osteoclasticas, del carcinoma indiferenciado de tipo osteoclastoma y del carcinoma indiferenciado del tipo de células gigantes, así como de enfermedades muy poco frecuentes de riñón que tienen morfología e inmunofenotipo propios¹⁶. Se han identificado como factores asociados a mal pronóstico la edad avanzada, el tamaño de la masa tumoral, la profundidad de infiltración, la necrosis tumoral, un alto índice mitótico y las metástasis a distancia^{17,18}. El componente inflamatorio y el grado histológico también han sido

incluidos^{1,19}. En el reporte que presentamos identificamos la mayoría de los factores descritos.

El SPI es un tumor agresivo y de mal pronóstico en el que la cirugía radical constituye la primera línea de tratamiento con intención curativa^{14,16,17,20}. La recurrencia local es alta, de entre el 50% y el 82%, en un rango temporal de 3 a 24 meses tras la cirugía^{7,15,18}. Está asociado a metástasis pulmonar en un 82% y ganglionar en un 32%¹, y con menos frecuencia también se ven afectados el hígado, el hueso y la médula ósea¹⁵. La utilidad de la quimioterapia y la radioterapia no está definida debido al escaso número de casos reportados^{14,16}; sin embargo, en algunos artículos, la quimioterapia ha demostrado un ligero beneficio en la supervivencia subsecuente al tratamiento quirúrgico (10 a 18 meses libres de enfermedad)^{18,20}. En contraste, la radioterapia adyuvante no ha demostrado resultados beneficiosos¹⁸. La mortalidad es alta, aproximadamente del 66% a 2 años tras la nefrectomía radical¹.

Conclusión

El SPI renal primario de la variante de células gigantes es una neoplasia rara, extremadamente agresiva y de mal pronóstico, cuyo diagnóstico preoperatorio es sumamente difícil. Para confirmarlo se requiere de estudio histológico e inmunohistoquímico. La cirugía es el único tratamiento con intención curativa, en tanto que la terapia adyuvante no ha demostrado beneficios.

Financiación

Los autores no recibieron patrocinio alguno para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Pathrose G, John NT, Manoj Kumar R. A rare case of malignant fibrous histiocytoma/pleomorphic undifferentiated sarcoma of the kidney. *J Clin Diag Res*. 2015;9:27-9.
2. Sheng-Tang W, Feng-Pin C, An C, et al. Fibrosarcoma of the kidney: A case report and literature review. *J Urol Roc*. 2000;11:24-5.
3. Tajima S, Waki M, Fukuyama M. Pleomorphic leiomyosarcoma with a dedifferentiation-like appearance in the kidney: Case report and literature review. *Med Mol Morphol*. En prensa.
4. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, et al. Adult genitourinary sarcoma: The 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol*. 2006;176:2033-8.
5. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumors: An update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006;48:3-12.
6. Kumar A, Goyal N, Das S, Trivedi S, Dwivedi U, Sihng P. Primary malignant fibrous histiocytoma of the kidney: Case report and review of literature. *The Internet Journal of Surgery*. 2006;12, <http://dx.doi.org/10.5580/a12289>.
7. Kim SJ, Ahn BC, Kim SR, et al. Primary malignant fibrous histiocytoma of the kidney. *Yonsei Med J*. 2002;43:399-402.

8. Glazzier DB, Vates TS, Cummings KB, Pickens RL. Malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord. *J Urol*. 1996;155:955-7.
9. Adanur S, Keskin E, Demirci E, Ziypak T, Yapanoglu, Ozbey I. Primary renal pleomorphic undifferentiated sarcoma. *Eur J Gen Med*. 2014;1:66-8.
10. Perlmutter AE, Saunders SE, Zaslau S, Chang WW, Farivar-Mohseni H. Primary synovial sarcoma of the kidney. *Int J Urol*. 2005;12:760-2.
11. Zenico T, Saccomani M, Salomone U, Bercovich E. Primary renal angiosarcoma: Case report and review of world literature. *Tumori*. 2011;97:6-9, doi: 10.1700.
12. López-Beltrán A, Montironi R, Carazo J, Vidal A, Cheng L. Primary renal osteosarcoma. *Am J Clin Pathol*. 2011;141:747-52.
13. Gupta R, Gupta S, Aggarwal D, Singh S. Primary pleomorphic undifferentiated sarcoma of the kidney: A rare renal tumor. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51:573-6.
14. Mellas S, Bouchikhi AA, Tazi MF, Khallouk A, Elammari JE, El Fassi MJ, et al. Primary pleomorphic undifferentiated sarcoma-a rare renal localization. *Case Rep Urol*. 2012;26:165-7.
15. Sierra Labarta M, Gil Sanz MJ, Muñoz Gonzalez G, Rioja Sanz LA. Un nuevo caso de histiocitoma fibroso maligno dependiente de la cápsula renal. *Actas Urol Esp*. 2010;34:122-4.
16. Altunkol A, Murat S, Halil C, Mehmet G, Yagmur I, Bitirem M. Primary giant cell malignant fibrous histiocytoma-associated with renal calculus. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:193-5.
17. Kumar S, Bansal P, Tiwari P, Kundu AK. Renal pleomorphic undifferentiated sarcoma: A rarity. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1241-2.
18. Singh SK, Mandal AK, Agarwal MM, Das A. Primary renal inflammatory malignant fibrous histiocytoma: A diagnostic challenge. *Int J Urol*. 2006;13:1000-2.
19. Chen CH, Lee PS, Han WJ, Shen KH. Primary giant cell malignant fibrous histiocytoma of the kidney with staghorn calculi. *J Posgrad Med*. 2003;49:246-8.
20. Marchese R, Bufo P, Carrieri G, Bove G. Malignant fibrous histiocytoma of the kidney treated with nephrectomy and adjuvant radiotherapy: A case report. *Case Rep Med*. 2010;2010, pii:802026, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/802026>.

