

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, Núm. 2, MARZO-ABRIL 2016

ISSN: 1665-9201

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

EDITORIAL

¿Ha perdido el oncólogo, autonomía de decisión en la práctica clínica?

ARTÍCULOS ORIGINALES

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos, diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla en el año 2014

Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua

Tumores limítrofes de ovario (experiencia con 50 casos)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Mastografía por emisión de positrones: revisión de un promisorio instrumento diagnóstico

El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de la granulosa tipo juvenil

Leucemia mieloide aguda con afectación neurológica y mamaria durante el embarazo. Reporte de un caso

CARTAS AL EDITOR

Guías de práctica clínica en oncología

Respuesta a «Guías de práctica clínica en oncología»



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 2016 - 2017

Dr. Samuel Rivera Rivera

Presidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Vicepresidente

Dr. Miguel Quintana Quintana

Secretario

Dra. Erika Betzabe Ruiz García

Tesorero

Dr. Odilón Félix Quijano Castro

Primer Vocal

Dr. Miguel Arnoldo Fariás Alarcón

Segundo Vocal

Dra. Farina Esther Arreguín González

Tercer Vocal

Dr. Froylán López López

Cuarto Vocal

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Quinto Vocal

Dr. Germán Calderillo Ruiz

Coordinador de Capítulos

Consejeros

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dirico

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

© 2016 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"

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-PH, 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

Have oncologists lost their autonomy in clinical practice? 57

Francisco Javier Picó Guzmán et al.

ORIGINAL ARTICLES

Incidence of malignant tumours in adult patients diagnosed for the first time in the Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla hospital, Mexico, in the year 2014 59

Alma Mendoza López et al.

Fluorescence-guided resection in patients with cancer of the tongue 66

José Francisco Gallegos Hernández et al.

Borderline ovarian tumors (an experience with 50 cases) 70

Alfonso Torres Lobatón et al.

REVIEW ARTICLES

Positron emission mammography: A review of a promising diagnostic tool 78

Luis Azpeitia Espinosa et al.

The mutational status of immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia patients: Significance and prognosis 86

Sergio Yair Rodríguez Preciado et al.

CLINICAL CASES

Juvenile granulosa cell tumours 93

Laura G. Carrillo Angeles et al.

Acute myeloid leukaemia with neurological and breast involvement during pregnancy. Case report 98

Mercedes del Pilar Álvarez-Goris et al.

Contenido

EDITORIAL

¿Ha perdido el oncólogo, autonomía de decisión en la práctica clínica? 57

Francisco Javier Picó Guzmán et al.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos, diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla en el año 2014 59

Alma Mendoza López et al.

Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua 66

José Francisco Gallegos Hernández et al.

Tumores limítrofes de ovario (experiencia con 50 casos) 70

Alfonso Torres Lobatón et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Mastografía por emisión de positrones: revisión de un promisorio instrumento diagnóstico 78

Luis Azpeitia Espinosa et al.

El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico 86

Sergio Yair Rodríguez Preciado et al.

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de la granulosa tipo juvenil 93

Laura G. Carrillo Angeles et al.

Leucemia mieloide aguda con afectación neurológica y mamaria durante el embarazo. Reporte de un caso 98

Mercedes del Pilar Álvarez-Goris et al.

Contents

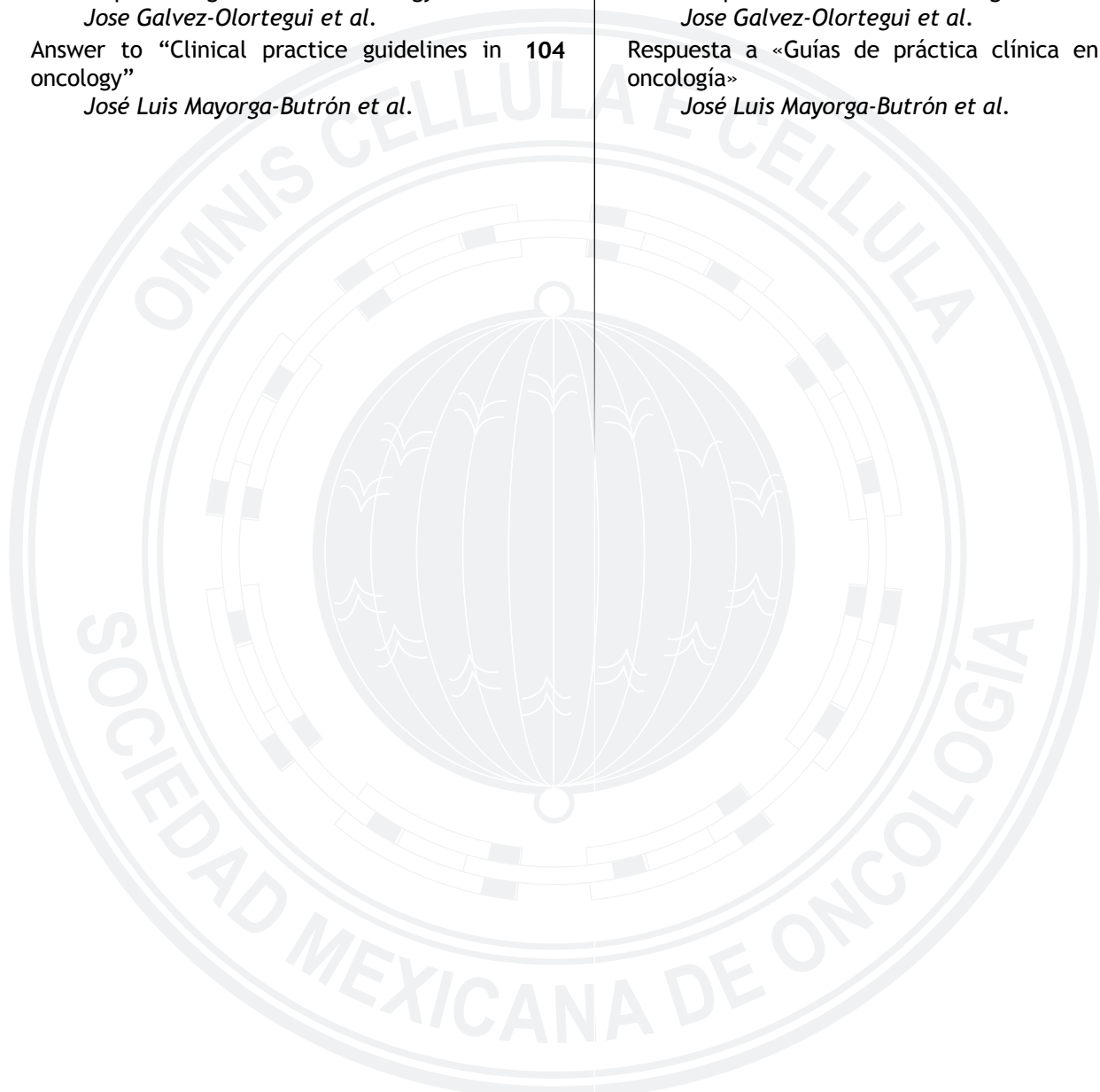
LETTERS TO THE EDITOR

- Clinical practice guidelines in oncology 103
Jose Galvez-Olortegui et al.
- Answer to "Clinical practice guidelines in oncology" 104
José Luis Mayorga-Butrón et al.

Contenido

CARTAS AL EDITOR

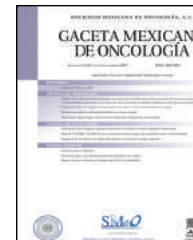
- Guías de práctica clínica en oncología 103
Jose Galvez-Olortegui et al.
- Respuesta a «Guías de práctica clínica en oncología» 104
José Luis Mayorga-Butrón et al.





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

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

¿Ha perdido el oncólogo, autonomía de decisión en la práctica clínica?



Have oncologists lost their autonomy in clinical practice?

Según el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., un oncólogo es un médico especialista en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. A menudo, es el proveedor principal de atención de la salud de alguien que padece un cáncer. También puede brindar cuidados médicos de soporte, y puede coordinar el tratamiento administrado por otros especialistas en la enfermedad¹.

Si bien esta definición expresa en toda su magnitud el papel que juega el oncólogo en la práctica clínica, en los sistemas sanitarios público o privado de nuestro país, el oncólogo se enfrenta en su práctica diaria, también, a decisiones de gestión, debido a las limitaciones que enfrenta para tener a su disposición la mejor opción terapéutica. Limitaciones derivadas de los diferentes modelos de financiación de la tecnología sanitaria de innovación, tanto por su falta de inclusión en cuadros básicos de muchas instituciones, como por parte de las limitaciones de las pólizas de seguros privados para afrontar los gastos derivados del tratamiento del cáncer.

Sin una formación específica al respecto, el oncólogo muchas veces se ve obligado a tomar decisiones clínicas basadas en la capacidad de recursos disponible, no pudiendo otorgar así al paciente la «mejor alternativa terapéutica», sino la «mejor alternativa terapéutica disponible».

Para poder tomar decisiones sobre la «mejor alternativa terapéutica disponible» el oncólogo suele adolecer del conocimiento de los conceptos y herramientas necesarias para evaluar 2 alternativas terapéuticas desde la perspectiva del costo y de los beneficios que genera al paciente, son temáticas que, además de que se encuentran en continuo desarrollo, no son facilitadas tradicionalmente en las facultades de medicina de nuestro país, de manera regular.

Pero esta falta de formación regulada al respecto, no impide que el entorno de prestación sanitaria alrededor del oncólogo, ya sea el servicio del hospital, la dirección del mismo o las direcciones médicas de las instituciones de salud; es decir, los tomadores de decisión, consulten al oncólogo sobre su opinión a la hora de evaluar el reembolsar de

una determinada tecnología sanitaria dentro de la cobertura de servicios ofrecidos a sus derechohabientes (igual sea el ámbito público o privado).

El hecho de consultar al oncólogo es de suma importancia en una enfermedad como el cáncer, donde la complejidad biológica y genética de los tratamientos o terapias, hace muy sutil poder determinar los beneficios adicionales generados por cierta tecnología frente a la existente, o los efectos que generará en el paciente desde la perspectiva de sobrevida o calidad de vida, que por otro lado se está trasladando al oncólogo una presión y responsabilidad que no es inherente a su función en el sistema de prestación de la salud.

Si el oncólogo pierde su capacidad de decidir libremente el mejor tratamiento disponible, en una enfermedad en continua investigación como es el cáncer, supone limitar muchas veces la sobrevida o la calidad de vida ofrecida al paciente.

Esto no quiere decir que el oncólogo deba ser ajeno a las limitaciones económicas de su paciente o de la institución para la que trabaja, quiere decir que si no puede ejercer su trabajo en «plenitud» para la mejor atención de su paciente, debería investigar, estudiar y plantear alternativas a su paciente o la institución para poder llegar a cubrir la mejor opción terapéutica posible para el paciente en cada situación, dado que solo él, muchas veces, es el último responsable frente al paciente.

Por tanto, se puede afirmar que en un sistema sanitario sin limitaciones de acceso a los recursos tecnológicos, el oncólogo puede ejercer su profesión desde la perspectiva clínica con total libertad; pero en sistemas con limitaciones presupuestales el oncólogo NO puede ejercer su profesión con total autonomía.

Los sistemas sanitarios públicos (y algunos privados) establecen criterios de reembolso (no se confunda con el acceso) de tecnología sanitaria solo con el legítimo criterio de maximizar el beneficio (clínico, social y económico) que pueden ofrecer sus poblaciones derechohabientes con los recursos disponibles. Es decir, que se enfrenta continuamente al

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.010>

1665-9201/© 2016 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/>).

dilema de en qué gastar cada «peso» disponible: ¿en un fármaco para el cáncer que alarga la vida unos meses o en un tratamiento para pacientes diabéticos que evita complicaciones a 10 años?

Oncólogos formados en herramientas de gestión que permitan la justificación de una decisión terapéutica disponible, con o sin reembolso asociado, ayudaría a ejercer su profesión de manera más eficiente.

Durante los últimos años, en México, hemos visto casos liderados por oncólogos, en la lucha por mejorar el acceso a nuevas tecnologías sanitarias, al servicio de sus pacientes. Cuando los beneficios obtenidos fueron muy por encima de los costos asociados, normalmente se ha logrado un reembolso de los financiadores público o privados, sin grandes problemas (como la cobertura de anticuerpos monoclonales para cáncer de seno en el Seguro Popular, que funge el papel de asegurado público para casi 50 millones de mexicanos); pero cuando los márgenes de beneficio no son tan amplios, se requiere el uso un lenguaje y unos mensajes para explicar y justificar dichas tecnologías, pocas veces dominadas por los oncólogos, y que son fruto de una ciencia denominada «economía de la salud», que no debe confundirse con «farmaeconomía», que es una parte específica de este amplio concepto.

Así, hemos visto también como oncólogos presentando modelos para la justificación de la adquisición de equipos de radioterapia, no lograban sensibilizar a sus superiores en las instituciones públicas.

Estas situaciones, donde muchos de los lectores se verán reflejados, suele generar desmotivación de los oncólogos, por no decir frustración, e incluso terminar en cierto conformismo, que una vez más refuerza la idea de que el oncólogo puede haber perdido la batalla para ejercer en total libertad su práctica clínica.

Aunque lo más usual es echar la culpa a los gestores, sobre dichas negativas, nuestra opinión es que la mayoría de las veces, la forma como el proyecto fue diseñado, el lenguaje utilizado, la manera de justificarlo y los modelos financieros utilizados, fueron la causa de dicha negativa.

En un mundo globalizado, y más desde la perspectiva del tratamiento del cáncer, el oncólogo no puede ser ajeno a las dificultades económicas existentes ante el crecimiento de la prevalencia del cáncer y las limitaciones presupuestales individuales o colectivas; pero la respuesta a esta situación,

creemos no es el conformismo, la apatía o la justificación de la falta de recursos disponibles.

El oncólogo debe retomar su faceta científica para analizar, utilizar y saber justificar sus decisiones terapéuticas que sitúen la oncología mexicana a la altura de sus profesionales, muchos de ellos formados en las mejores universidades y hospitales estadounidenses y europeos, y que a su regreso a México carecen de los recursos necesarios para ejercer su práctica clínica en plenitud y beneficio de los enfermos.

Entender los modelos de financiación de los sistemas públicos y privados, conocer los modelos presupuestarios de poblaciones diana, entender alternativas de diferenciación y evaluación de tecnologías sanitarias actuales o innovadoras, dominar los modelos de negociación con los proveedores de dichas tecnologías más allá del precio de venta al público individual; creemos es de suma importancia para el oncólogo actual.

Algunos colegas ya están trabajando, con éxito, en esta dirección para redondear sus capacidades como gestores oncológicos, pero creemos que como colectivo aún es un camino por recorrer. Por ello, en números sucesivos de esta revista iremos profundizando sobre dichas temáticas que esperamos sean de su interés.

Hoy en día, y quizás por desgracia, los argumentos de calidad de vida, ética profesional, beneficio individual, etc., no son suficientes para respaldar estas difíciles decisiones, y solo con este fin, desde esta editorial les invitamos a formar parte de este cambio que permita a la comunidad oncológica prepararse para liderar cambios en las políticas de gestión sanitaria existentes.

Referencias

1. [http:// www.cancer.gov/espanol](http://www.cancer.gov/espanol)

Francisco Javier Picó Guzmán^{a,*}

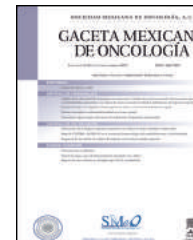
y Francisco Javier Ochoa Carrillo^b

^a *Partner LifeSciences Consultants (LSC), Master en Health Economic por la Pompeu-Fabra, Barcelona, España*

^b *Cirujano oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpico@consultingls.com
(F.J. Picó Guzmán).



ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos, diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla en el año 2014



Alma Mendoza López^a, Eduardo Téllez Bernal^{a,*},
Jacinto Christian Alonso Martínez^a, Fernando Silva Bravo^a,
Francisco Herrera Calderón^a y Nora Marina Fernández Tamayo^b

^a Unidad Médica Oncológica de Puebla, Puebla, México

^b Jefa, Departamento de Patología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, Puebla, México

Recibido el 27 de octubre de 2015; aceptado el 20 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Incidencia;
Estadística;
Primer diagnóstico

Resumen La incidencia de tumores malignos va en aumento año con año, sin embargo no se cuenta con estadísticas a nivel nacional. El propósito de esta revisión es el de dar a conocer el incremento de la incidencia de tumores malignos en pacientes adultos durante el año 2014, en comparación con el año 2013. En el presente artículo analizaremos la frecuencia de cada tipo de tumor y su relación con la literatura mundial, basándonos en un conteo de pacientes a lo largo del año 2014.

Objetivo y métodos: Con este estudio se pretende conocer la incidencia de tumores malignos en pacientes diagnosticados en el ISSSTEP por primera vez en el año 2014.

Para lograr el objetivo se dispuso del registro del departamento de patología y posteriormente se revisaron los expedientes para cerciorarse de que no fueran tumores recurrentes.

Este registro fue avalado por el jefe del departamento de patología del instituto.

© 2016 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: Unidad Médica Oncológica de Puebla, Blvd Díaz Ordaz N.º 3906 Col. Anzures C.P. 72530 Puebla, México. Tel.: 01-222-237-98-80.

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

KEYWORDS

Cancer;
Incidence;
Statistics;
First diagnosis

Incidence of malignant tumours in adult patients diagnosed for the first time in the Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla hospital, Mexico, in the year 2014

Abstract The incidence of malignant tumours is increasing year by year, but no statistics are available nationwide. The purpose of this review is to raise awareness of the increase in the incidence of malignant tumours in adults during 2014, compared with 2013. In this article, an analysis was performed on the frequency of each type of tumour and its relationship to world literature, based on a count of patients throughout year 2013.

Objective and methods: To determine the incidence of malignant tumours in patients diagnosed in ISSSTEP for first time in 2014.

To achieve this goal, a register was compiled from the files of the department of pathology, and were reviewed to ensure that they were not recurrent tumours.

This register was approved by the head of department of the pathology institute.

© 2016 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

Hoy en día el cáncer es una de las principales enfermedades que causa mortalidad en la población mundial, de hecho es la tercera causa de muertes en nuestro país¹. La Organización Mundial de la Salud señala que en el año 2008 a nivel mundial fallecieron 7.6 millones de personas a causa de esta enfermedad, y estima que para el 2030 aumentará a 13.1 millones de fallecimientos¹.

Debido al incremento de la población, el envejecimiento, y a la falta de información para reconocer los factores de riesgo, los países en desarrollo se ven afectados por el aumento de la incidencia del cáncer. Pese a los interesantes avances en los tratamientos y métodos diagnósticos, las defunciones por cáncer a nivel mundial se han agravado.

En el presente artículo se realiza una revisión de una base de datos que comprende a pacientes del hospital ISSSTEP quienes fueron diagnosticados de primera vez durante el año 2014. Esto con la finalidad de hacer pública la tasa de incidencia en nuestra población y enfatizar que estas cifras son un claro ejemplo de la necesidad de implementar medidas para mejorar el diagnóstico oportuno y así disminuir costos económicos y las altas tasas de mortalidad generadas por esta enfermedad.

Se realizó un análisis de los reportes histopatológicos del hospital ISSSTEP tomando en cuenta a aquellos pacientes cuyo diagnóstico se realizó de primera vez durante el año 2014 (figs. 1 y 2). En el hospital ISSSTEP contamos con una población total de 157,754 derechohabientes, y se reporta que, de todos ellos, 310 fueron diagnosticados con cáncer por primera vez.

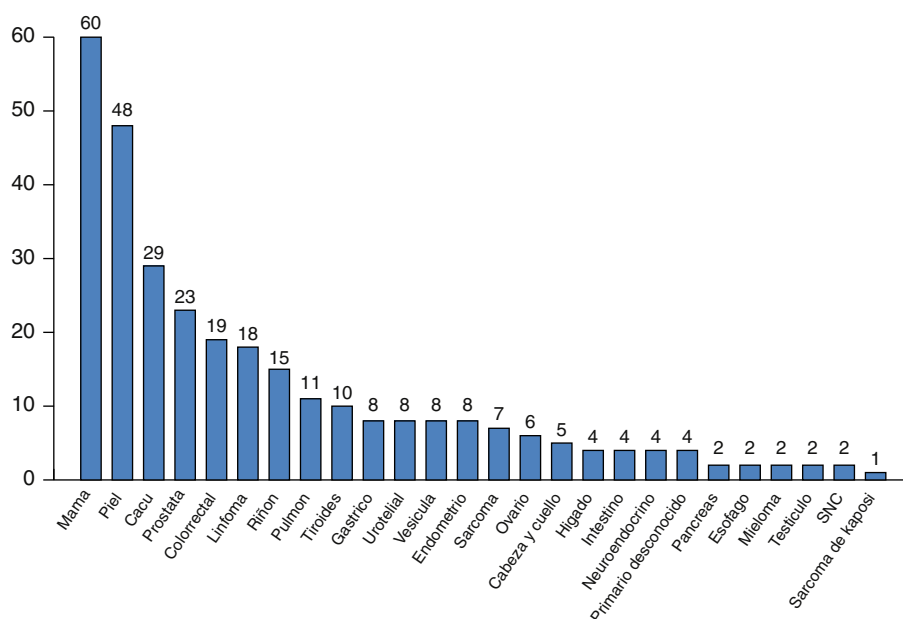


Figura 1 Total general de cáncer.

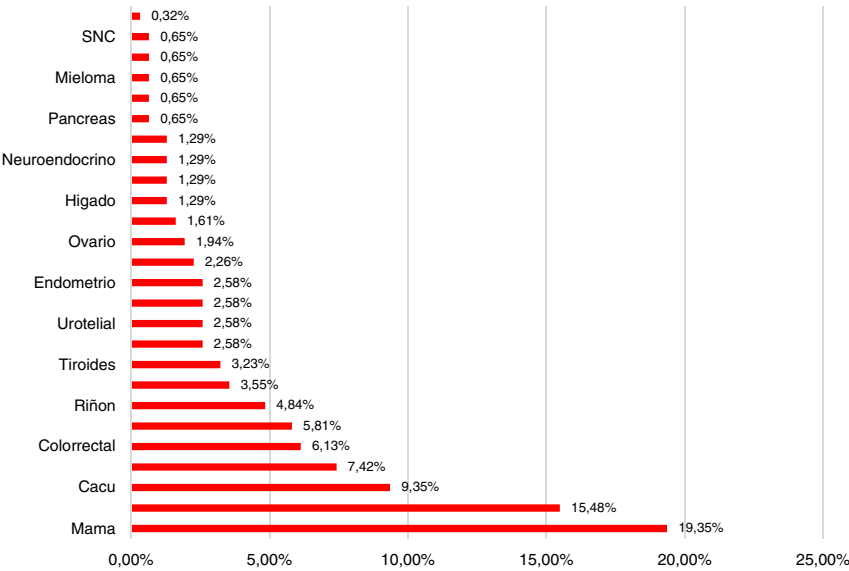


Figura 2 Porcentaje total de cáncer.

Análisis de datos

De acuerdo a nuestra base de datos, se reporta que la tumoración maligna más frecuentemente diagnosticada es el cáncer de mama, el cual representa el 19.35% con 60 casos reportados, seguido de cáncer de piel en 48 pacientes, lo que equivale a un 15.48%. Posteriormente, en tercer lugar se encuentra cáncer cervicouterino, diagnosticado en 29 pacientes (9.35%), en cuarto lugar se reporta cáncer de próstata con 23 casos (7.42%). En quinto lugar se encuentra el cáncer colorrectal, con 19 casos reportados (6.13%). Realizando la comparación con la literatura mundial coincidimos

en que el cáncer de mama es la principal neoplasia diagnosticada en mujeres, mientras que en hombres predomina el cáncer de próstata (fig. 3).

Las neoplasias malignas de la mama se dividen en 4 variedades: carcinoma ductal, lobulillar, papilar y la variante mixta. En la literatura mundial se reporta una incidencia del 29% englobando todas las estirpes histopatológicas, a diferencia de nuestra población donde la incidencia es del 30.15% en mujeres. Nuestra base de datos reveló que esta es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en general y el tipo de cáncer más común entre mujeres. Se documentaron 60 casos, los cuales representan el 19.35% de

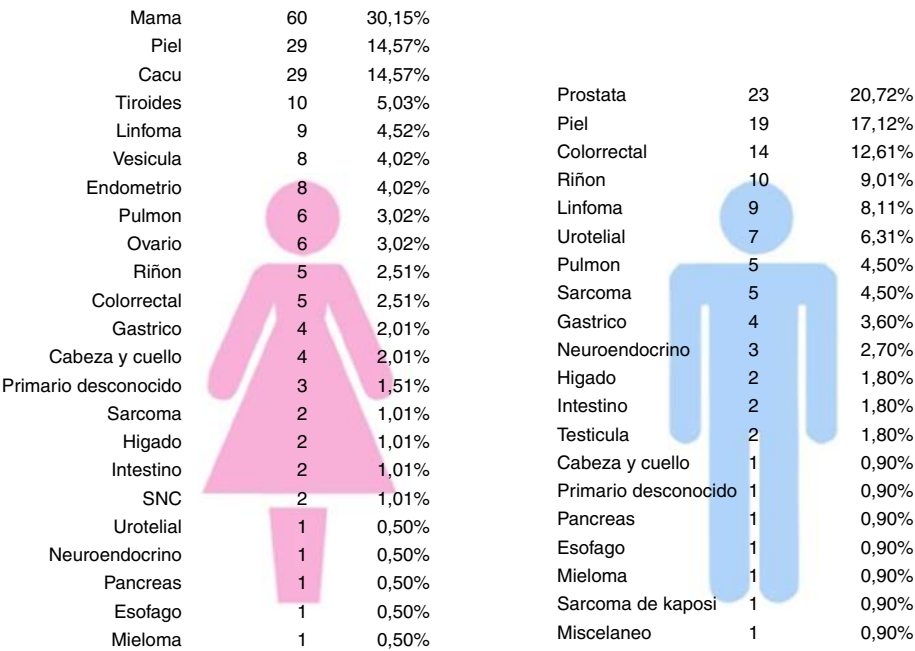


Figura 3 Incidencia de neoplasias malignas por sexo.

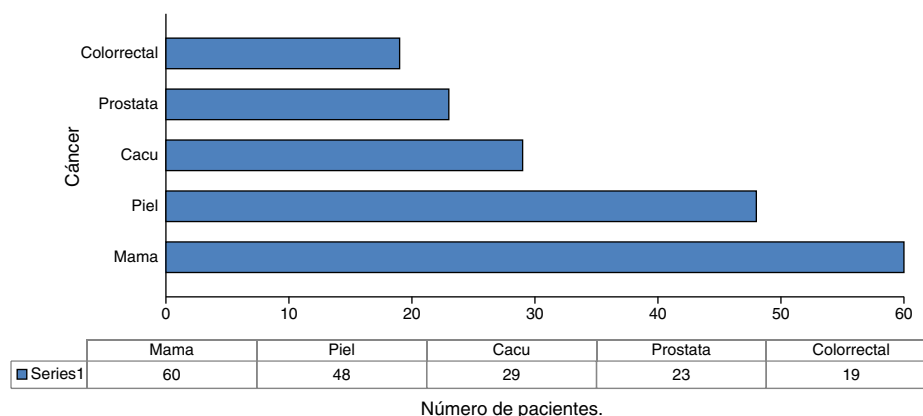


Figura 4 Tumores más frecuentes.

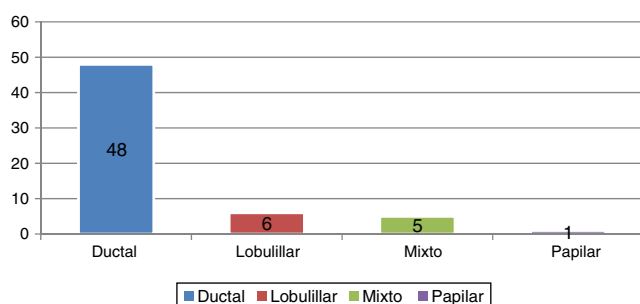


Figura 5 Cáncer de mama; tipo histopatológico.

los tipos de cáncer registrados. De las 60 pacientes, encontramos que 48 presentan la variedad ductal, 6 la lobulillar, 5 mixta y solo una la papilar (fig. 4).

El promedio de edad de presentación es de 55 años, nuestras pacientes más jóvenes fueron 2, ambas de 33 años a la fecha de diagnóstico, y la mayor una paciente de 91 años, el grupo de edad más afectado fue entre los 40 y 49 años con 22 pacientes dentro de ese rango. La literatura reporta que el porcentaje de probabilidad de desarrollar cáncer de mama en hispanos de 40 a 59 años es de uno en 33 (fig. 5).

En nuestra estadística de la incidencia de los tumores malignos diagnosticados de primera vez en el hospital ISSSTEP en el 2013, observamos que 57 pacientes presentaron cáncer de piel el cual correspondió al 16.47% por lo que vimos que durante el 2014 esta incidencia disminuyó a 48 pacientes diagnosticados, colocando al cáncer de piel como nuestra segunda enfermedad más frecuente (fig. 6).

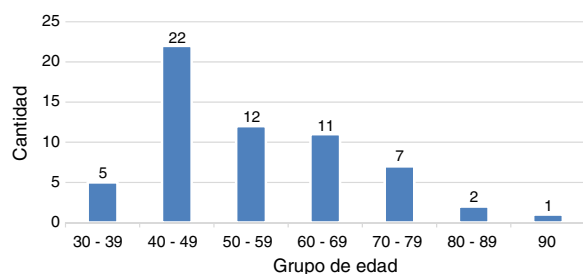


Figura 6 Cáncer de mama; rango de edad.

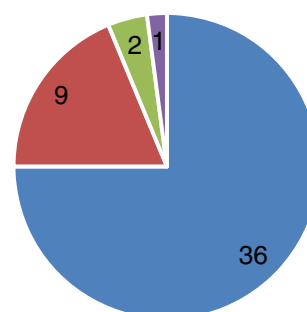


Figura 7 Cáncer de piel; tipo histopatológico.

Aunque el tipo histológico más frecuente tanto en el 2013 como en el 2014 fue basocelular. Se reportaron 36 pacientes con carcinoma basocelular, 9 pacientes con carcinoma epidermoide y 2 con melanoma, este tumor fue más frecuente en hombres con 29 casos y hubo 19 femeninos (figs. 7 y 8).

La tercera neoplasia maligna más frecuente es el cáncer cervicouterino con 29 casos reportados y un porcentaje del 9.35%, en comparación con una incidencia del 7.9% a

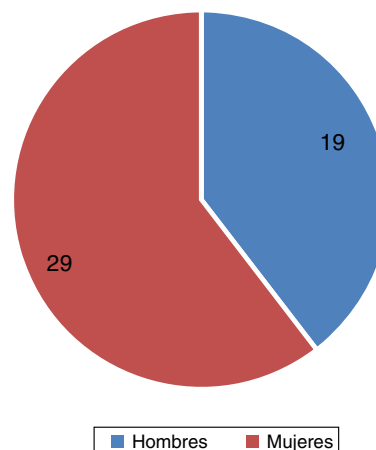


Figura 8 Cáncer de piel.

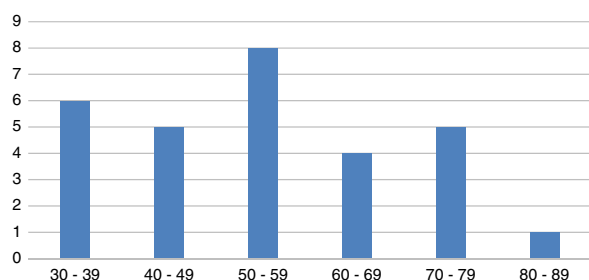


Figura 9 Cáncer cervicouterino; rango de edad.

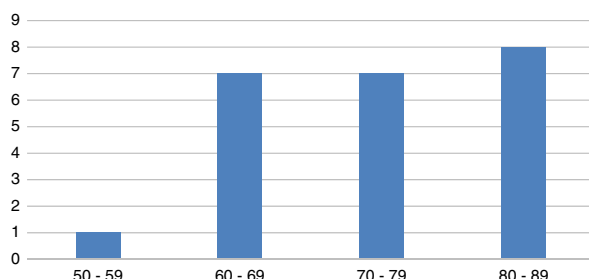


Figura 10 Cáncer de próstata; rango de edad.

nivel mundial. Un artículo elaborado por la American Cancer Society menciona que tanto en México como en América Latina la incidencia de cáncer cervicouterino llega a triplicar la que se presenta en países desarrollados (fig. 9).

En cuarto lugar encontramos el cáncer de próstata, con 23 casos y un porcentaje del 7.42%. Es el cáncer más frecuente en hombres, con un promedio de edad de 74 años. Solo tuvimos un paciente de 59 años y el mayor de 88 años. Coincidimos con la literatura mundial donde se considera que el cáncer de próstata es el más frecuente dentro de la población masculina (fig. 10).

En quinto lugar se encuentra el cáncer colorrectal, con un porcentaje del 6.13% y 19 casos, de los cuales 14 fueron en hombres y 5 mujeres, siendo esta la tercera neoplasia más frecuente en el sexo masculino, concordando con la literatura mundial (fig. 11).

La frecuencia por localización es de 10 casos en colon, 6 en sigmoides y 3 en recto. Existen estudios que reportan que el sitio de localización más frecuente es colon, seguido de sigmoides, al igual que en nuestra población (fig. 12).

El sexto lugar pertenece a los linfomas. Con 18 casos, un porcentaje del 5.81% y una relación 1:1 entre hombres

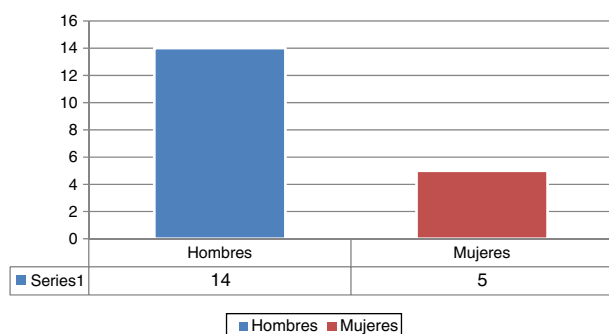


Figura 11 Frecuencia de género en cáncer colorrectal.

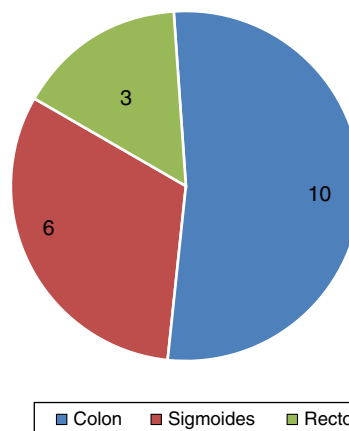


Figura 12 Localización del cáncer colorrectal.

y mujeres (9 casos en hombres y 9 en mujeres). En un artículo titulado *Cancer Statistics 2014* de la American Cancer Society es reportado como el séptimo lugar en hombres y sexto en mujeres, a diferencia de nuestra población, en la que ocupa el quinto puesto en ambos sexos.

En séptimo lugar se encuentra el cáncer de riñón. Registramos 15 casos (4.84%) de los cuales 10 fueron hombres y 5 fueron mujeres, ubicando al cáncer renal como el cuarto en frecuencia en el sexo masculino.

La octava neoplasia maligna más frecuente fue el cáncer de pulmón, con 11 casos reportados y un porcentaje del 3.55%, de los cuales 5 fueron hombres y 6 mujeres. Se considera al cáncer de pulmón como el segundo más diagnosticado en ambos sexos a nivel mundial. Se sabe que fumar cigarrillos es el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón, siendo responsable del 87% de los casos y aunque el tabaquismo ha aumentado, en nuestra población, aún no se ha reflejado el incremento en la incidencia de esta enfermedad, probablemente por la falta de acceso a la información y servicios de salud (fig. 13).

La novena frecuencia corresponde al cáncer de tiroides, con 10 casos, un porcentaje del 3.23% y un predominio total en mujeres, siendo esta la cuarta neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino. Se ha dividido además en 3 tipos histopatológicos, que son el carcinoma papilar (7 casos), carcinoma folicular (2 casos) y carcinoma de células de Hurthle (un caso) (fig. 14).

El décimo lugar está ocupado por cáncer gástrico, urotelial, de vesícula y de endometrio, los cuales reportan

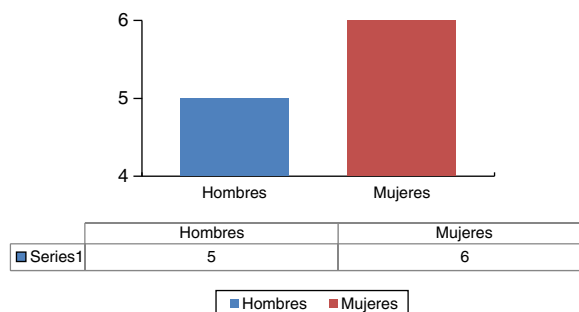


Figura 13 Frecuencia de género en cáncer de pulmón.

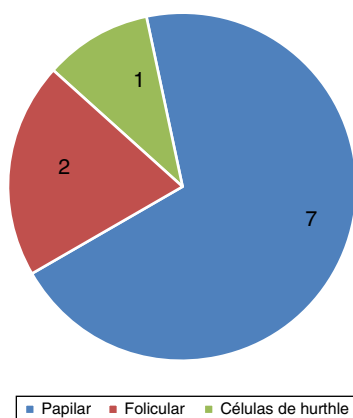


Figura 14 Cáncer de tiroides; tipo histológico.

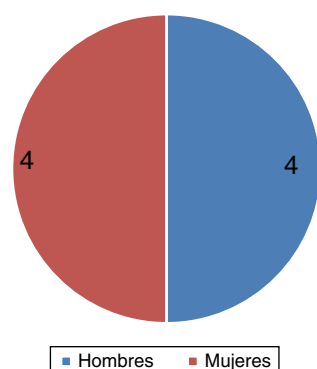


Figura 15 Cáncer gástrico.

8 casos cada uno y un porcentaje del 2.58%. Cabe mencionar que el cáncer gástrico guarda una relación 1:1 entre ambos sexos. En el caso del cáncer de vesícula todos los pacientes pertenecen al sexo femenino (fig. 15).

En undécima posición se ubican los sarcomas con 7 casos y un porcentaje del 2.26%. Dentro de los sarcomas se reportaron un leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma uterino, neoplasia maligna mesenquimatosa de la vaina nerviosa y un tumor desmoplásico.

En duodécima posición se encuentra cáncer de ovario con 6 casos y un porcentaje del 1.94%. Se encontró una edad promedio de presentación de 64 años.

La decimotercera neoplasia maligna más frecuente es aquella de la categoría de cabeza y cuello, donde se reportaron 5 pacientes y un porcentaje del 1.61%. Con localización en glándula parótida, retrofaringe, cuerda vocal, paladar y submandibular.

El decimocuarto lugar se comparte con cáncer de hígado, intestino, tumores neuroendocrinos y aquellos de origen primario desconocido, presentando cada uno 4 casos y un porcentaje del 1.29%.

Los siguientes tumores fueron diagnosticados en menos del 1% de nuestra población: el cáncer de páncreas, esófago, mieloma, testículo y sistema nervioso central conforman el 0.65% con 2 casos cada uno, mientras que el sarcoma de Kaposi solo reporta un caso y un porcentaje de 0.32% (fig. 16).

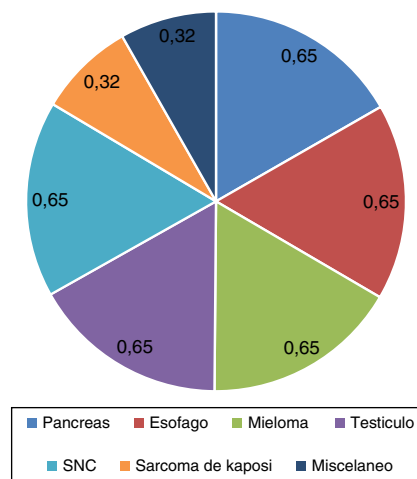


Figura 16 Tumores con frecuencia menor al 1%.

Conclusión

Durante el año 2014 se observó una disminución de la población diagnosticada por primera vez con algún tipo de cáncer, ya que en el año 2013 se diagnosticaron 346 pacientes y en 2014 el total de pacientes fue de 310. Lo cual puede significar una disminución en cuanto a la aparición de neoplasias malignas. Sin embargo el cáncer de mama, próstata, piel y cervicouterino siguen siendo los principales tumores malignos diagnosticados en nuestro medio, siendo este año el cáncer de mama el número uno en frecuencia, comparado con el año 2013 donde el primer lugar fue ocupado por el cáncer de piel. A su vez, nos dimos cuenta que cierto tipo de tumores malignos (cáncer de vesícula, tiroides y del sistema nervioso central) presentaron un predominio total en el sexo femenino. Lo anterior demuestra que aún falta mejorar los sistemas de diagnóstico precoz y sensibilizar a la población con la prevención y atención oportuna, con el fin de disminuir la incidencia y mortalidad. Después de analizar la literatura mundial, coincidimos en muchas de las frecuencias reportadas en otros países. En la búsqueda de datos estadísticos nos dimos cuenta de que en año 2014 no se elaboraron suficientes bases de datos internacionalmente. Por eso la importancia de la realización de artículos de este tipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencia

1. Maddams J, Utey M, Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010-2040. *Br J Cancer*. 2012;107:1195-202.

Bibliografía recomendada

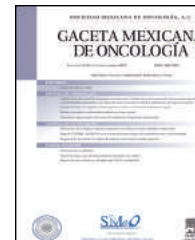
1. American Cancer Society. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos de 2012 a 2014.

2. GLOBOCAN 2012: Country Fast Stat [consultado 12 May 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/factsheet.asp>
3. Henry KA, Sherman RL, McDonald K, et al. Associations of census-tract poverty with subste-specific colorectal cancer incidence rates and stage of disease at diagnosis in the United States. *J Cancer Epidemiol.* 2014;1–12. ID 823484.
4. Instituto Nacional de Cancerología, Infocáncer. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. 2013 Feb 04.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:283–98.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua[☆]



José Francisco Gallegos Hernández^{a,*}, Oscar Partida^a,
Alma Lilia Ortiz Maldonado^a, Gerardo Gabriel Minauro Muñoz^a,
Martín Hernández San Juan^a, Héctor Arias Ceballos^a, José Alberto Ábrego^a
y Alejandra Mantilla Morales^b

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

^b Departamento de Patología, Hospital de Oncología, CMN SXXI, IMSS, México, D.F., México

Recibido el 5 de noviembre de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 15 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Fluorescencia;
VELscope;
Cáncer de cavidad
oral;
Cáncer de lengua

Resumen

Introducción: La fluorescencia ha sido utilizada exitosamente como pesquisa del cáncer oral, adicional al examen oral convencional, identifica áreas con cambios histológicos que son desapercibidas con luz blanca.

Objetivo: Saber si la resección guiada por fluorescencia se asocia a márgenes quirúrgicos negativos en pacientes con cáncer de lengua.

Material y métodos: Se incluyó a pacientes con carcinoma invasivo de lengua candidatos a resección. Se evaluaron con examen oral convencional y con fluorescencia determinándose si el límite de la lesión coincidía en ambos exámenes, se marcaron los límites quirúrgicos analizándose histológicamente.

Resultados: Fueron 30 pacientes con carcinoma epidermoide invasivo; 10 T1, 15 T2 y 5 T3; 18 mujeres y 12 hombres. El borde de la lesión neoplásica evaluado con el examen oral convencional coincidió con la evaluación con fluorescencia en 17 (56%) y en 13 (44%) la lesión fue mayor. Los márgenes de quirúrgicos fueron negativos en 27 (90%) y positivos en 3 (10%), los positivos lo fueron en el espesor lingual, todos fueron cT3.

Conclusiones: La fluorescencia identifica lesiones mayores a las diagnosticadas con el examen oral convencional en el 44% de los pacientes, favorece resección quirúrgica con márgenes negativos en el 90%, la infiltración submucosa y muscular no puede ser detectada por este método.

© 2016 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/>).

[☆] Trabajo ganador del Premio Nacional de Oncología, Cirugía Oncológica. SMEO 2015.

* Autor para correspondencia. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS, Av. Cuauhtémoc 330 col. Doctores. 03725. México DF.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx (J.F. Gallegos Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.03.002>

1665-9201/© 2016 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/>).

KEYWORDS

Fluorescence;
VELscope;
Oral cavity cancer;
Tongue cancer

Fluorescence-guided resection in patients with cancer of the tongue

Abstract

Background: Fluorescence has been successfully used as screening method of oral cavity cancer. In addition to the conventional oral examination, it identifies areas with histological changes that are not identified with conventional white light.

Objective: To determine whether fluorescence facilitates resection with negative margins in patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the tongue.

Material and methods: Patients diagnosed with invasive tongue squamous cell carcinoma were evaluated with a conventional oral examination and fluorescence. To determine whether the threshold of injury coincided in both tests, the limits of section were identified and histologically evaluated.

Results: The study included 30 patients, 18 women and 12 men; 10 T1, 15 T2, and 5 patients with T3. The neoplastic margin evaluated with conventional light coincided with fluorescence in 17 patients (56%), and in 13 (44%) fluorescence identified a larger tumour. Surgical margins were negative in 27 (90%), and 3 (10%) positives that were all in the tongue thickness and with bulky tumours (T3).

Conclusions: Fluorescence identifies larger tumours than those identified with conventional oral examination in 44% of patients, and ensures a longer surgical resection with free surgical margins in 90% of cases. Submucosal and muscular invasion is not detected by this method.

© 2016 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

El cáncer de la cavidad oral es un problema de salud mundial; su frecuencia se incrementa en forma exponencial desde hace aproximadamente 10 años, se estima que en el mundo se detectan 274,000 nuevos casos al año y causa 145,000 muertes anuales¹.

Actualmente ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias de la economía y afecta a personas en edad reproductiva; por su localización anatómica implica un deterioro no solo en la productividad, sino en la calidad de vida del paciente y su aceptación en el entorno social².

Desafortunadamente, el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral poco ha cambiado en los últimos años, la supervivencia a 5 años tiene un rango entre el 30 y el 60% debido a que la mayoría de ellos se diagnostican en etapas avanzadas en las que las tasas de recurrencia tanto local como regional son altas; el único método que ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer oral es el diagnóstico temprano y la identificación en pesquisa de lesiones incipientes³.

El factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer oral es el margen quirúrgico; actualmente se acepta que 1 cm de tejido sano en forma tridimensional al tumor disminuye la tasa de recaída local; la recurrencia local implica para el paciente un pronóstico malo y pobre posibilidad de rescate quirúrgico.

El margen quirúrgico o margen de sección es probablemente el factor pronóstico más importante e identifica a pacientes con muy alto riesgo de recaída y con mal pronóstico y es considerado en la actualidad una indicación

absoluta de tratamiento adyuvante con base en quimio-radioterapia concomitante⁴.

Por lo tanto, la meta más importante a conseguir en pacientes sometidos a resección de cáncer oral es obtener márgenes de sección negativos, lo cual implica mejor posibilidad de control oncológico, tradicionalmente la obtención de márgenes quirúrgicos negativos se realiza mediante la inspección de la cavidad oral en forma preoperatoria delimitándose el sitio de sección por visión directa y con palpación; sin embargo, la visión con luz blanca puede no identificar áreas periféricas al tumor con cambios displásicos o de carcinoma que pueden ser el motivo de recurrencia local o bien de reintervención quirúrgica para lograr la adecuada resección de límites comprometidos por tumor.

La evaluación mucosa de la cavidad oral con luz fluorescente es un método que permite la identificación de lesiones incipientes no visibles con la luz blanca⁵, identifica tanto lesiones preneoplásicas como áreas de carcinoma in situ o micro invasivo y ha sido aceptado por la FDA como adyuvante en la evolución inicial de pacientes con riesgo de cáncer de la cavidad oral, se basa en que la mucosa oral sin cambios al ser iluminada por luz fluorescente tiene una «autofluorescencia» que el observador identifica al ver a través de un filtro como un color verde pálido; los cambios en la mucosa causados por VPH, displasia, leucoplasia, eritroplasia o carcinoma hacen que la mucosa pierda dicha autofluorescencia y el reflejo sea oscuro o hasta rojo intenso en caso de carcinoma invasivo⁶.

Hipótesis. La evaluación con luz fluorescente de pacientes con diagnóstico de cáncer oral, ya nos permitiría precisar



Figura 1 VELscope® emite luz fluorescente con la que se ilumina la cavidad oral; al verse a través de un filtro se pueden identificar lesiones en la mucosa oral que no se perciben con la exploración oral convencional con luz blanca.

los márgenes de sección al identificar cambios en la mucosa que la luz blanca no permite.

Material y métodos

Se realizó la evaluación convencional y con luz fluorescente de los pacientes candidatos a resección por cáncer de lengua tipo epidermoide invasivo, diagnosticados entre enero del 2013 y enero del 2014.

Para realizar la inspección con luz fluorescente se utilizó un VELscope® (fig. 1), con el cual se iluminó la mucosa por vía oral con luces ambientales apagadas (fig. 2), se tomó como margen real del tumor al sitio en el cual ya no había

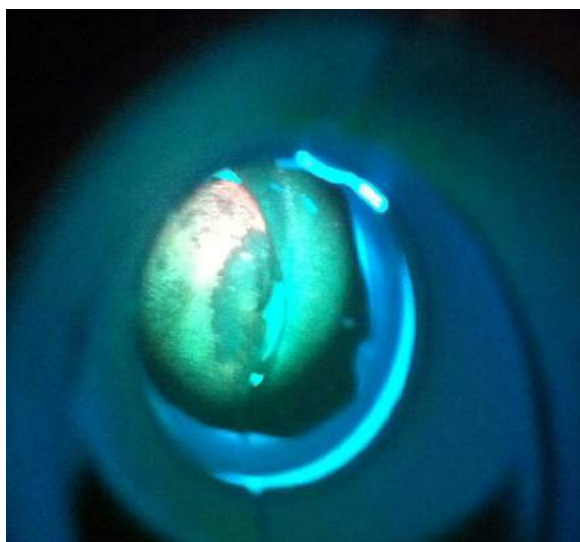


Figura 2 La iluminación de una lesión mucosa con luz fluorescente permite identificar si alrededor de la misma existen cambios preneoplásicos o neoplásicos no perceptibles con luz blanca.

pérdida de autofluorescencia, esto es en el sitio en el cual la mucosa se vía fluoroscópicamente normal (verde pálido).

La evaluación inicial se realizó con luz blanca; ya en quirófano, momentos antes de la cirugía, bajo anestesia general y con las luces del quirófano apagadas, se realizó evaluación con luz fluorescente de la lesión y se determinó si los márgenes fluoroscópicos coincidían con los identificados con el examen por vía oral convencional; se marcaron los márgenes fluoroscópicos en la pieza quirúrgica con marcas de colores y se efectuó la resección nombrando a los márgenes fluoroscópicos como márgenes quirúrgicos.

Los resultados se compararon con el análisis histopatológico.

Resultados

En el período descrito de un año, se identificó a 30 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide invasivo de lengua, candidatos a resección quirúrgica inicial; 18 mujeres y 12 hombres.

En 17 pacientes (56%) el borde de la lesión neoplásica coincidió entre el evaluado con luz blanca y el evaluado con luz fluorescente; sin embargo, en 13 pacientes (44%) los límites no coincidieron; la lesión neoplásica fue mayor al ser vista con luz fluorescente que cuando se evaluó con el examen oral convencional.

En ningún paciente la imagen fluoroscópica identificó lesiones menores a las identificadas con luz blanca.

Al evaluar histológicamente los bordes quirúrgicos; 27 pacientes (90%) con márgenes fluoroscópicos identificados tuvieron márgenes negativos a infiltración neoplásica y con al menos 1 cm de distancia entre el tumor y el sitio de sección; solo en 3 pacientes (10%) se identificaron márgenes infiltrados por la neoplasia, sin embargo, los 3 márgenes reportados como positivos fueron en el espesor lingual (muscular) no superficial-mucoso.

Los 3 pacientes con márgenes positivos habían sido clasificados como cT3.

Discusión

El margen quirúrgico es el factor pronóstico de mayor importancia para la recurrencia local y la supervivencia en pacientes con cáncer oral; la presencia de cambios displásicos en la periferia de la lesión pueden no ser visibles con la luz blanca ni palpables en el momento de la resección y podrían ser el motivo de que la evaluación histológica mostrase márgenes infiltrados por tumor o de una mayor tasa de recurrencia local, el objetivo del presente trabajo es saber si una herramienta útil en la pesquisa del cáncer oral, la luz fluorescente podría ser útil para definir los márgenes de sección.

Si durante la resección de los tumores de la mucosa oral los márgenes quirúrgicos son demasiado amplios la funcionalidad se ve comprometida, lo que se traduce clínicamente en disminución en la calidad del habla y de la deglución; por otro lado, si los márgenes son demasiado estrechos en aras de obtener mejor función, la posibilidad de dejar márgenes positivos es mayor y, por consecuencia, la tasa de recurrencia tumoral se incrementa; la determinación de los

márgenes quirúrgicos bajo visión directa y palpación puede implicar que la sección la hagamos en sitios con lesión pre-neoplásica (displasia) o con franco carcinoma, ya que no necesariamente la lesión periférica al tumor es fácilmente identificable; la luz fluorescente nos permite identificar mucosa con alto riesgo de cambios displásicos o de carcinoma in situ^{7,8} de tal manera que podemos identificar con mayor facilidad los márgenes de sección adecuados para cada paciente logrando un balance entre la función y el control oncológico.

Los cambios histológicos incipientes en la mucosa oral que con el tiempo podrían condicionar un carcinoma pueden no ser visibles con la luz convencional; en estos pacientes la fluorescencia podría identificarlos y favorecer su resección, en pacientes en los que la resección es guiada por la identificación de la pérdida de autofluorescencia, los márgenes de sección suelen ser mayores a 10 mm⁹.

En la presente serie ninguno de los pacientes evaluados tuvo márgenes positivos en la superficie mucosa; 3 pacientes (10%) tuvieron reporte de margen positivo en el espesor lingual, lo cual no puede ser evaluado con la luz fluorescente, los 3 tenían tumores voluminosos (cT3); al comparar la evaluación clásica con la fluorescente encontramos que los márgenes no coincidían en el 44% de los pacientes, esto es que la lesión era mayor cuando se veía a través del filtro del VELscope®, lo cual pudiese haber implicado una tasa mayor de márgenes infiltrados por tumor o con cambios preneoplásicos que se tradujeran en mayor índice de recurrencia local.

La evaluación fluorescente de los tumores orales con objeto de determinar los márgenes de sección podría ser una herramienta útil para favorecer márgenes quirúrgicos mayores a 1 cm y no pasar desapercibidas lesiones preneoplásicas o con alto riesgo de recurrencia^{10,11}.

Conclusión

La determinación con luz fluorescente de los márgenes quirúrgicos en pacientes con cáncer de lengua permitió obtener márgenes satisfactorios, mayores a 1 cm en todos los pacientes, en tumores mayores a cT2 los estudios de imagen con objeto de evaluar la extensión submucosa de la lesión son imprescindibles, probablemente el mejor método sea la evaluación con resonancia magnética.

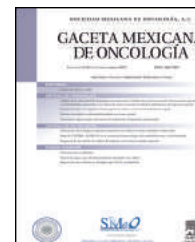
Para confirmar que la evaluación fluoroscópica es útil en la determinación de márgenes será necesario conocer si la tasa de recurrencia local en estos pacientes es menor a la de los pacientes resecados en forma convencional, en forma prospectiva y aleatorizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pissani P, Parkin D. IARC Cancer base No. 5 Version 2.0. Lyon: GLOBOCAN. Cancer incidence mortality and prevalence worldwide; 2002.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:309–16.
3. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;305:1927–33.
4. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A. Refining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC(#22931) and RTOG (#9501). *Head and Neck.* 2005;27:843–50.
5. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCulloch J. Efficacy of tissue autofluorescence. Imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosa lesions. *Head and Neck.* 2012;34:856–62.
6. McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol.* 2012;114:636–43.
7. Poh CF, Durhanm JS, Brasher PM, et al. Canadian optically-guided approach for oral lesions surgical (COOLS) trial: Study protocol for randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2011;11:462–4.
8. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006;15:6716–22.
9. Poh CF, MacAlay C, Zhang L, Rosin MP. Tracing the 'at risk' oral mucosa field with autofluorescence: Steps toward clinical impact. *Can Prev Res.* 2009;2:401–4.
10. Kelloff GJ, Sigman CC, Contag CH. Early detection of oral neoplasia: Watching with new eyes. *Canc Prev Res.* 2009;2:405–8.
11. Gallegos-Hernández JF. Cáncer de la cavidad oral. Un reto para la salud de la población mexicana en la próxima década. *GAMO.* 2012;11:65–7.



ARTÍCULO ORIGINAL

Tumores limítrofes de ovario (experiencia con 50 casos)



Alfonso Torres Lobatón^{a,*}, Cecilio Alberto Jacobo González^a y Fred Morgan Ortiz^b

^a Servicio de Oncología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», México D.F., México

^b Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, México

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 26 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Tumores limítrofes de ovario;
Diagnóstico,
Estadificación
quirúrgica

Resumen

Introducción: Los tumores limítrofes de ovario son neoplasias con proliferación celular y atipia nuclear sin invasión al estroma, pero con capacidad de desarrollar implantes tumorales y de presentar recurrencias hasta 5 o más años después de su diagnóstico.

Objetivo: Mostrar los aspectos clínico-patológicos, de diagnóstico y tratamiento de estas lesiones a través de la revisión de una casuística institucional.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de expedientes de tumores limítrofes manejados con criterio oncológico en el Servicio de Oncología del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» durante un lapso de 5 años.

Resultados: Se trataron 50 de 502 pacientes con cáncer epitelial (9.9%) con edad promedio de 45.8 años y manifestaciones clínicas predominantes de dolor y aumento de volumen. Treinta y nueve casos (78.0%) fueron serosos, 10 (20.0%) mucinosos; y uno (2.0%) endometroide. Cuarenta y uno (82%) se clasificaron en estadio I; y 9 (18%) en estadios II y III. El 71% de los estadios I y 88.8% de los II y III elevaron el Ca-125 ($p > 0.05$).

En 18/33 pacientes (54.5%) se obtuvo el diagnóstico correcto mediante estudio transoperatorio. Se llevaron a cabo 37 cirugías radicales (74%) y 13 estadificadoras conservadoras (26%). Solo un caso de 9 (11.1%) con reestadificación mostró subetapificación y uno de 30 linfadenectomías (3.3%) presentó afectación ganglionar. Doce casos (24%) mostraron implantes tumorales. En esta serie no hubo recurrencias tumorales durante un seguimiento promedio de 32.6 meses.

Conclusiones: El manejo con criterio oncológico de estos tumores corrobora que la mayor parte corresponde al estadio I y ayuda a disminuir las cifras de recurrencias. Resulta controversial el papel de la linfadenectomía.

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/>).

* Autor para correspondencia. Sur 128#13 Col. COVE CP. 01120 Del. Álvaro Obregón México DF. Tel.: +5555381200 Correo: Cel +0445529227086.

Correo electrónico: drtorreslobaton@prodigy.net.mx (A. Torres Lobatón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.12.012>

1665-9201/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/>).

KEYWORDS

Borderline ovarian tumors;
Diagnosis, Surgical staging

Borderline ovarian tumors (an experience with 50 cases)**Abstract**

Introduction: Borderline ovarian tumors are tumors with cell proliferation and nuclear atypia without stromal invasion, but with the ability to develop tumor implants, and recurrence probability up to 5 or more years after diagnosis.

Objective: To show the clinical and pathological aspects of diagnosis and treatment of these tumors through an institutional review of casuistry.

Methods: Retrospective analysis of clinical records from borderline ovarian tumors managed with oncologic criteria in the Department of Oncology at Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", for a period of 5 years.

Results: We treated 50 cases of 502 patients with epithelial ovarian cancer (9.9%); with a mean age of 45.8 years; the predominant clinical manifestations were pain and increased abdominal volume. Thirty-nine patients (78.0%) had serous tumors, 10 (20.0%) mucinous tumors; and 1 (2.0%) endometrioid tumor. Forty-one (82%) were classified in stage I; and 9 (18%) with stage II and III. Seventy one % of stage I and 88.8% of the stage II and III, had elevated Ca-125 ($p > .05$).

In 18 of 33 patients (54.5%) the correct diagnosis was obtained by intraoperative study. Thirty seven patients of the study were treated with radical surgery (74%) and 13, with conservative (but comprehensive) surgical staging (26%). Only one case of nine (11.1%) with restaging showed substratification; and 1 out of 30 lymphadenectomies (3.3%) had lymph node involvement. Twelve cases (24%) showed tumor implants. In this series, there was no tumor recurrence during a mean follow-up of 32.6 months.

Conclusions: Management with oncologic criteria of these tumors corroborated that the majority corresponds to Stage I, and helps reduce the numbers of recurrences. The role of lymphadenectomy is still controversial.

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

Los tumores limítrofes de ovario también conocidos como tumores de bajo potencial maligno y tumores con proliferación atípica, constituyen una entidad reconocida por la Organización Mundial de la Salud a partir de 1973¹⁻³. Se caracterizan por la presencia de proliferación celular y atipia nuclear sin un patrón de infiltración o invasión al estroma, pero con la capacidad de desarrollar implantes tumorales invasivos y no invasivos y de presentar recurrencias hasta 5 o más años después de haber sido diagnosticados²⁻⁴.

Representan el 10-20% de las neoplasias epiteliales malignas del ovario^{3,5-7}, aunque algunos autores en décadas recientes, reportan aumento en su incidencia hasta de un 25%, señalando una posible asociación con falta de protección de los contraceptivos orales y al empleo de drogas para favorecer la fertilidad^{3,8,9}. Rara vez se asocian a mutaciones de los genes BRCA^{2,3}.

Esta entidad ocurre en mujeres con edad menor a la de los cánceres invasores y oscila entre los 41 y 47 años. Por lo menos una tercera parte tiene 40 años o menos^{3,5,7}.

El cuadro clínico es muy similar al de los cánceres invasores con una evolución insidiosa, aunque predominan manifestaciones como aumento de volumen y dolor; y si bien el diagnóstico se obtendrá con el estudio definitivo de la pieza quirúrgica^{3,6}, la metodología diagnóstica y de estadificación quirúrgica es similar a la de los cánceres invasores^{3,4,6,10,11}.

El 50% son tumores serosos en los que se describe la presencia o no de un patrón micropapilar; un 45% son mucinosos de tipo intestinal o endocervical y el resto son de tipo endometriode, de células claras y de células transcisionales²⁻⁴. El diagnóstico mediante estudio transoperatorio de los especímenes resecados suele ser incorrecto entre un 30-40% de los casos^{3,6}, lo que suele crear confusión para la toma de decisiones por parte del cirujano en cuanto a la terapéutica quirúrgica a realizar en estas pacientes.

Si bien, más del 80% cursan con lesiones tempranas, lo que conlleva un excelente pronóstico, una deficiente etapificación quirúrgica sobre todo en pacientes con deseo de conservar la fertilidad, puede motivar tratamientos insuficientes por clasificaciones incorrectas, lo que favorecerá el desarrollo de recurrencias tumorales y resultados desfavorables a largo plazo^{1-3,5}.

En esta publicación se muestra una experiencia institucional de 5 años en el diagnóstico y tratamiento con criterio oncológico de los tumores limítrofes de ovario. Se analizan los aspectos clínico-patológicos relevantes, así como la terapéutica implementada y se obtienen las conclusiones al respecto.

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de los expedientes clínicos de pacientes que con diagnóstico de tumor limítrofe de ovario, fueron atendidas en el Servicio

de Oncología del Hospital General de México, «Dr. Eduardo Liceaga» en el período de 5 años comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2014, obteniéndose información relacionada con la edad, gestaciones, cuadro clínico, metodología diagnóstica, clasificación clínico-quirúrgica, terapéutica instituida y resultados de la misma.

La metodología diagnóstica incluyó la historia clínica, determinación del marcador tumoral Ca-125 con valores normales hasta de 35 unidades internacionales (UI); estudios de imagen: ultrasonografía pélvica y tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis más radiografía del tórax.

La terapéutica instituida incluyó cirugía mediante laparotomía con estudio histopatológico transoperatorio de las lesiones en pacientes vírgenes de tratamiento, más estadificación quirúrgica que comprendió estudio citológico de lavado peritoneal o del líquido de ascitis; evaluación del anexo contralateral y del estado del útero, evaluación de los ganglios pélvicos y paraaórticos con o sin linfadenectomía; omentectomía infracólica y resección o biopsias, de lesiones peritoneales sospechosas.

Se consideró como cirugía estadificadora radical la que incluyó citología de lavado peritoneal, resección de ambos anexos con histerectomía total, más evaluación de ganglios pélvicos y paraaórticos con o sin linfadenectomía; omentectomía infracólica y resección o biopsias de lesiones peritoneales sospechosas de malignidad.

En lesiones avanzadas, este tipo de cirugía se consideró como óptima, cuando se dejó tumor residual macroscópico < a 1 cm en los especímenes resecados¹⁰.

Con el mismo criterio de manejo, se consideró como cirugía estadificadora conservadora, aquella que conservó el útero y un anexo.

Pacientes operadas fuera de la institución sin criterio oncológico, fueron consideradas para cirugías de reestadificación mediante procedimientos radicales o conservadores según los criterios anteriormente mencionados.

Pacientes vírgenes de tratamiento con sobrecarga tumoral y deficiente estado funcional, más reporte de marcador tumoral > de 1,000 UI y estudios de imagen sugestivos de carcinomatosis peritoneal, no fueron consideradas para tratamiento quirúrgico inicial y se enviaron a recibir quimioterapia como manejo inicial (quimioterapia de inducción).

Los casos fueron clasificados mediante la clasificación clínico-quirúrgica vigente de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia¹⁰ en los siguientes estadios clínicos: estadio IA: tumor limitado a un ovario; estadio IB, tumor en ambos ovarios; estadio IC: tumor que infiltra la cápsula, limitado a uno o 2 ovarios con o sin células neoplásicas en el lavado peritoneal; estadio II, tumor con extensión a los tejidos de la pelvis: IIA: al útero y/o a las trompas; IIB: extensión a los otros tejidos de la pelvis; IIC: lesiones en estadio IIA o IIB con células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.

Estadio III: existe tumor fuera de la pelvis, infiltra superficialmente el peritoneo hepático o muestra metástasis a los ganglios pélvicos y/o paraaórticos y/o a los ganglios inguinales. IIIA: metástasis peritoneales superficiales fuera de la pelvis con ganglios negativos para actividad tumoral. IIIB: metástasis peritoneales < de 2 cm sin afectación ganglionar. Estadio IIIC: metástasis peritoneales extrapélvicas > de 2 cm y/o afectación ganglionar.

Estadio IV: metástasis a distancia, afectación al parénquima hepático; líquido de derrame pleural con células neoplásicas.

Pacientes con afectación a la cápsula del ovario o con lesiones más avanzadas sometidas inicialmente a cirugía, fueron candidatas a recibir tratamiento de quimioterapia de consolidación con el esquema platino más un taxano, 3-4 ciclos para los estadios IC y 6 ciclos como promedio para lesiones más avanzadas.

Pacientes no candidatas a cirugía primaria recibieron quimioterapia con el mismo esquema, 3-4 ciclos como promedio y con buena respuesta evidenciada por clínica, por tomografía y descenso de las cifras del marcador tumoral Ca-125; se llevaron a cirugía de citorreducción (cirugías de intervalo). Estas pacientes consolidaron su tratamiento con 3-4 ciclos más de quimioterapia.

El seguimiento de los casos se llevó con vigilancia periódica que incluyó determinación de del marcador tumoral Ca.125 y estudios de imagen.

Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS v.15.

Resultados

En el lapso analizado se trataron 502 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario de los que 50 (9.9%) correspondieron a tumores limítrofes. Los aspectos clínico-patológicos relevantes del grupo se muestran en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Aspectos clínico-patológicos

Variable	N.º. de pacientes	Porcentaje
<i>Edad*</i>		
21-30	6	12.0
31-40	12	24.0
41-50	17	34.0
51-60	6	12.0
61-70	5	10.0
>71	4	8.0
<i>Paridad**</i>		
0-I	16	32.0
II	12	24.0
III y >	22	44.0
<i>Manifestaciones clínicas***</i>		
Dolor	33	66.0
Aumento de volumen	28	56.0
Síntomas digestivos	6	12.0
Sangrado anormal	3	6.0
Pérdida de peso	3	6.0
Otros	2	4.0
<i>Tipos histológicos</i>		
Serosos	39	78.0
Mucinosos	10	20.0
Endometroide	1	2.0

* Edad < 22 años; >85 años. Promedio: 45.8 años.

** Sin paridad: 7(14.0%). Un hijo: 9 (18.0%).

*** Veintiséis pacientes con 2 o más síntomas (52.0%). Tres (6.0%) con síndrome abdominal agudo.

Tabla 2 Relación tamaño del tumor y cifras de Ca-125 en 46 pacientes

Tamaño	Cifras de Ca-125			Significación
	Ca-125 > 35 UI		Rangos UI	
	N.º	%		
10 cm o< [*]	a 5/15	33.3	40.9-543	a vs. b, p < 0.05
11 cm y >	b 27/31	87.0	38.7-2751	
Total:	32/46	69.5	38.7-2751	

* No se incluyó un tumor endometroide de 8 × 7 cm Con Ca-125 de 1,351 UI. Estadio IA. El espécimen mostró endometriosis multifocal en epiplón mayor.

Edad: la paciente más joven tenía 22 años y la de mayor edad 85. El promedio de edad fue 45.8 años. Diez y ocho pacientes (36.0%) tenían 40 años o menos (tabla 1).

Paridad: diez y seis pacientes (32.0%) se manifestaron sin paridad o con un embarazo a término y 34 (68.0%) con 2 o más embarazos a término (tabla 1).

Tiempo de evolución del padecimiento: el tiempo menor fue 10 días y el mayor 730. El promedio correspondió a 121 días. En 26 casos (52.0%) la evolución previa al diagnóstico de tumor anexial fue de 60 días o menos y en 24 (48.0%) mayor de 60 días.

Manifestaciones clínicas: las manifestaciones clínicas predominantes fueron dolor referido por 33 pacientes (66.0%) y aumento de volumen abdominal por 28 (56.0%). En 26 casos (52.0%) se reportaron 2 o más síntomas. Tres pacientes fueron laparotomizadas por síndrome abdominal agudo (6.0%) (tabla 1).

Relación tamaño del tumor por imagen y elevación del marcador tumoral Ca-125: tres pacientes fueron laparotomizadas por síndrome abdominal agudo y en ellas no se realizó determinación del Ca-125. De las 47 restantes, en 35 (74.4%) las cifras se reportaron por arriba de las 35 unidades. Quince pacientes mostraron lesiones tempranas de 10 cm o < y en 5 (33.3%) el marcador se reportó elevado. Con tumores de 11-14 cm el por ciento de elevación fue del 92.8% (13/14) y con 15 cm y más, la elevación se observó en el 82.3% (14/17). En la tabla 2 se muestran los datos obtenidos con tumores de 10 cm o menos y de 10 cm o más (p < 0.05).

Estudio histopatológico transoperatorio: en 33 pacientes operadas inicialmente en el servicio se obtuvo el reporte del estudio transoperatorio. En 18 casos (54.5%) el informe fue de tumor limítrofe y en 15 (46.4%) de patología benigna o maligna. En 7 casos (21.2%) el reporte fue de cistadenomas y en 8 (24.2%) de carcinomas.

Tabla 3 Clasificación clínico-quirúrgica

Clasificación	N.º de pacientes	Por ciento
<i>Estadio I</i>	41	82.0
IA	31	62.0
IB	5	10.0
IC	5	10.0
<i>Estadio II</i>	1	2.0
IIA	1	2.0
<i>Estadio III</i>	8	16.0
IIIB	4	8.0
IIIC	4	8.0
<i>Total</i>	50	100

Clasificación clínico-quirúrgica: el estudio definitivo de patología informó tumor limitado a los ovarios en 41 pacientes (82.0%) y a la pelvis y/o al abdomen en 9 (18.0%). La clasificación por estadios clínicos se muestra en la tabla 3.

Relación estadio clínico y cifras de Ca-125: se observaron cifras elevadas del marcador Ca-125 en el 71.0% de los estadios I y en el 88.8% de los II-III (p > 0.05). Las cifras promedio para los estadios tempranos fueron de 402.2 UI y de 713.2 UI para los avanzados (tabla 4).

Variedades histopatológicas: se reportaron 39 tumores serosos (78%); 10 mucinosos, (20.0%) y un endometroide (2.0%) (tabla 1). Nueve de los tumores mucinosos fueron de tipo endocervical y uno, de tipo intestinal.

Elevación del Ca-125 por tipo histológico y estadio clínico-quirúrgico: se observó elevación del Ca-125 en 27/36 tumores serosos (75.0%); en 7/10 mucinosos (70.0%) y en 1/1 endometroide. La elevación del marcador tumoral por

Tabla 4 Relación estadio clínico y cifras de Ca-125 en 47 pacientes

Estadio clínico	Cifras de Ca-125			Significación
	Ca-125 > 35 UI		Rangos UI	
	N.º	%		
I*	a. 27/38	71.0	38.7/2,751	a vs. b:p=0.412 p> 0.05
II-III**	b. 8/9	88.8	125-2,121	
Total:	35/47	74.4	38.7-2,751	

* IA: 21/30 (70.0%); IB: 3/4 (75.0%); IC: 3/4 (75.0%).

** IIA: 1/1; IIIB: 2/4 (50.0%); IIIC: 4/4 (100%).

Tabla 5 Elevación del Ca-125 por variedad histológica y estadio clínico-patológico*

Variedad histológica	Estadio I		Estadios II-III		Total		Significación
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Serosos	a. 21/29	71.4	6/7	85.7	c. 27/36	75.0	a.vs.b, p > 0.05
Mucinosos	b. 5/8	62.5	2/2	100	d. 7/10	70.0	c vs. d, p > 0.05
Endometroides	1/1	-	-	-	1/1	-	
Total	27/38	71.0	8/9	88.8	35/47	74.4	p > 0.05

* Cuarenta y siete pacientes.

estadio clínico entre los tumores serosos y los mucinosos se muestra en la [tabla 5](#) ($p > 0.05$).

Tratamiento quirúrgico: se llevaron a cabo 37 intervenciones quirúrgicas radicales, (74.0%) y 13 (13.0%) cirugías conservadoras de estadificación. Veintinueve de los procedimientos radicales (58.0%) se efectuaron como cirugías primarias, 6 (12.0%) como cirugías de reestadificación; y 2 (4.0%) como cirugías de intervalo en pacientes que previamente habían recibido quimioterapia de inducción y que por cursar con lesiones muy avanzadas no fueron consideradas para cirugías de primera elección.

Nueve de las 13 pacientes a las que se realizó cirugía conservadora (69.2%) tenían 38 años o menos con edad promedio de 28.8 años (rangos: 22-38 años). Las 4 restantes eran mayores de 50 años y el cirujano en turno decidió conservar el útero por mostrar características macroscópicas normales. Los procedimientos quirúrgicos realizados se muestran en la [tabla 6](#).

Bilateralidad: se observó en 8 casos (16.0%). Cinco con tumor limitado a los ovarios, (10%, estadio IB); uno con invasión capsular (2%, estadio IC) y 2 con implantes peritoneales menores de 2 cm (4.0%, estadio IIIB).

Linfadenectomías: se efectuaron en 30 pacientes como parte del proceso de estadificación, reseándose entre 3 y 19 ganglios con promedio de 8. Solo en un tumor seroso (3.3%) con lesión de 14×10 cm y determinación de antígeno Ca-125 de 387 UI se reportó afectación ganglionar en 3/10 ganglios analizados ([tabla 7](#)).

Citología de lavado peritoneal o del líquido de ascitis. Se reportó positiva en 3 casos (6%). Dos de ellos no fueron candidatos a cirugías primarias y recibieron quimioterapia de inducción y posteriormente cirugía de intervalo.

Implantes tumorales: en 12 pacientes (24.0%) se demostró la presencia de implantes tumorales de los que 3 fueron

de tipo invasivo (25.0%). Como se muestra en la [tabla 7](#), estos se ubicaron con mayor frecuencia en la superficie del ovario (estadio IC) y en el epiplón mayor (estadios IIIB y IIIC).

Cirugías de reestadificación: se realizaron en 9 pacientes (18.0%). Seis se resolvieron con cirugías radicales (12.0%) y 3 (6.0%) con cirugías conservadoras en pacientes con edades de 29, 30 y 35 años. Solo un caso (11.1%) mostró tumor más allá de los ovarios. Se trató de una paciente con tumor de 6×6 cm que mostró invasión capsular, Ca-125 de 125 UI e implantes no invasores en la serosa del útero (estadio IIA). Se manejó con cirugía radical.

Quimioterapia: ocho pacientes recibieron tratamiento de consolidación (adyuvante) con quimioterapia, 2 en estadio IC, 4 en estadio IIIB y 2 en estadio IIIC, con seguimiento entre 12 y 43 meses con promedio de 28 meses sin evidencia de actividad tumoral.

Dos pacientes en estadio IIIC no fueron candidatas a cirugía inicial por sobrecarga tumoral diagnosticada por clínica, tomografía axial computarizada y marcador tumoral Ca-125 de $> 1,000$ UI (1,008 y 1,216 UI). Recibieron quimioterapia de inducción y posteriormente cirugía de intervalo, con cirugías de citorreducción óptimas, quimioterapia de consolidación y evolución al momento de la publicación, sin evidencia de enfermedad.

Cuatro pacientes, 3 en estadio IC y una en estadio IIA no recibieron quimioterapia. Las 4 evolucionaron entre 12 y 31 meses con 19 meses como promedio, sin evidencia de enfermedad.

Resultados globales: dos pacientes en estadio IA abandonaron sus controles sin actividad tumoral durante los primeros meses poscirugía. El resto se ha mantenido en vigilancia sin evidencia de enfermedad entre 12 y 53 meses, con un promedio de 32.6 meses.

Tabla 6 Intervenciones quirúrgicas realizadas

Cirugía	N.º de pacientes	Por ciento
<i>Estadificadora radical</i>	37	74.0
Cirugías primarias	29	58.0
De reestadificación	6	12.0
De intervalo óptimas	2	4.0
<i>Estadificadora conservadora</i>	13	26.0
Cirugías primarias	10	20.0
De reestadificación conservadora	3	6.0
Total	50	100

Tabla 7 Ubicación de implantes tumorales* en 12 pacientes

Ubicación**	N.º de pacientes	Por ciento
Epiplón	4	33.3
Superficie ovárica	4	33.3
Fondo de saco	2	16.6
Serosa de útero	1	8.3
Ganglios	1	8.3
Colon	1	8.3
Corredera	1	8.3
Pared de abdomen	1	8.3

* Invasores, 3 casos (25.0%).

** En 2 sitios, 3 casos (epiplón y fondo de saco 2; colon y pared abdomen uno).

Discusión

Descritos como lesiones «semimalignas» en 1929 por Taylor y reconocidos por la FIGO en 1971 como tumores de «bajo potencial maligno»^{2,5}, los tumores limítrofes cuya frecuencia oscila entre un 10 y un 20% de la totalidad de las neoplasias epiteliales malignas del ovario^{3,5-7} representaron el 9.9% de dichas neoplasias para el lapso analizado motivo del presente estudio. La edad promedio del grupo fue 45.8 años y 18 pacientes (36.0%) manifestaron 40 años de edad o menos.

Se estima que estas pacientes tienen 10 años menos que las de los cánceres invasores y que sus edades oscilan entre los 36 y 50 años^{2,3,9,12}. En la serie del Instituto Gustave Roussy con 168 casos reportados por Kane et al.¹², la edad media fue 36 años. Esta fue de 47.7 años en 46 casos del Instituto Catalán de Oncología⁴, y 50 años, en la serie de 70 pacientes de la Universidad Tecnológica de Munich en Alemania².

Los factores de riesgo descritos para estas lesiones son muy similares a los de los cánceres invasores. Sin embargo, no se les ha relacionado con alteraciones de los genes BRCA y los contraceptivos orales no ofrecen protección para su desarrollo. Los fármacos empleados para lograr la fertilidad incrementan su riesgo entre 2 y 4 veces^{2,3,9,13}. El 32.0% de las pacientes de la presente serie tenía el antecedente de un embarazo o menos como factor de riesgo y no se documentó el empleo de fármacos para favorecer la fertilidad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, en la presente serie se destaca la presencia de dolor como síntoma predominante referido por los dos tercios de las pacientes, comportamiento que recuerda el mostrado por las neoplasias germinales malignas, y no al de los cánceres invasores cuya evolución es más insidiosa^{10,14}. Asimismo, llama la atención la temprana elevación del marcador tumoral Ca 125 observada en nuestros casos, pues el 33.3% de los tumores de 10 cm o menos lo mostraron elevado, al igual que el 71% de las etapas I. Es conocido que únicamente el 50% de las etapas I de los cánceres invasores elevan dicho marcador, lo que constituye un problema para lograr su diagnóstico. Muy pocos reportes de la bibliografía consultada hacen referencia a la utilidad del Ca-125 como apoyo al diagnóstico de esta patología y las cifras presentadas solo concuerdan con las nuestras tratándose de lesiones avanzadas^{4,7,10}.

El diagnóstico transoperatorio de tumor limítrofe mediante cortes por congelación constituye un problema para el patólogo, pues los errores pueden alcanzar una tercera parte de los casos con una tendencia a diagnosticarlos como lesiones benignas³. En la serie analizada el diagnóstico transoperatorio correcto se obtuvo únicamente en 18/33 pacientes. (54.5%) En el 21.2% el reporte fue de tumor benigno y en el 24.2% de tumor maligno.

El predominio mostrado por los tumores serosos al igual que por las etapas tempranas va de acuerdo a lo reportado en la bibliografía^{3-5,7,9}. La terapéutica quirúrgica de elección llevada a cabo en la presente serie fue la cirugía radical realizada en 37 casos (74.0%). Si bien 13 pacientes fueron sometidas a cirugías conservadoras, estas cirugías se llevaron a cabo bajo los criterios de estadificación vigentes en el manejo de los cánceres invasores^{2-4,6,7,11}. Nueve de estas pacientes (69.2%) tenían 38 años de edad o menos.

El procedimiento se lleva a cabo con el criterio oncológico que corrobore la existencia de lesiones limitadas al

ovario sin infiltración a la cápsula, más ausencia de actividad tumoral en el resto de los tejidos de la pelvis y del abdomen, incluyendo los ganglios pélvicos y los paraaórticos, los que deberán ser evaluados mediante muestreo o disección.

Únicamente en tres casos del presente análisis (6.0%) se reportó positivo el lavado peritoneal. Dos de estas pacientes cursaban con implantes peritoneales (estadio IIIC) que ameritaron iniciar tratamiento con quimioterapia. La otra paciente tenía tumor limitado a un ovario y quedó clasificada en estadio IC. En ningún caso de la serie de 46 pacientes del Instituto Catalán de Oncología se reportó positivo el lavado peritoneal. El 91% se había diagnosticado inicialmente en estadio I⁴. Kane et al. del Instituto Gustave Roussy en Francia, reportaron citología positiva en 13 de 52 pacientes (25%) que cursaban con implantes peritoneales (estadios II y III)¹².

En 12 casos de nuestra serie (24%) los especímenes quirúrgicos mostraron implantes tumorales de los que 3 (25%) fueron de carácter invasivo. Cuatro se ubicaron en la superficie ovárica por lo que estas lesiones se clasificaron en estadio IC; uno en la superficie del útero (estadio IIA), uno en ganglios linfáticos (estadio IIIC) y el resto en epiplón mayor y en el peritoneo del abdomen (estadios IIIB y IIIC).

Nueve de 70 pacientes, (13%) de la Universidad Tecnológica de Munich Alemania, reportados por Avril et al. cursaron con implantes peritoneales de los que 5 (55.5%) fueron invasores². En la serie de 46 casos del Instituto Catalán de Oncología, publicada por Romeo et al., solo se reportaron 2 casos de implantes que no fueron invasivos (4.3%)⁴.

En pacientes sometidas a reestadificación quirúrgica por procedimientos llevados a cabo previamente sin criterio oncológico, las cifras reportadas de subestadificación varían entre un 12.0% a un 26%^{5,6}. Estas son mayores en tumores bilaterales y con invasión capsular y en pacientes sometidas previamente a cirugías conservadoras de la fertilidad. Ocho de 70 pacientes (12.0%) reestadificadas del Instituto de Oncología de Milán, fueron clasificadas en lesiones más avanzadas. Las cifras fueron del 26.6% (16/60) en pacientes tratadas previamente con cirugías conservadoras de la fertilidad⁵. En un estudio multicéntrico francés reportado por Fauvert et al., las cifras fueron del 14.8% (8/54) con mayor número de casos, en tumores serosos y en pacientes sometidas previamente a cistectomías⁶.

En nueve pacientes de nuestro estudio, se llevaron a cabo cirugías de reestadificación y solo una de ellas (11.1%) tenía un tumor más avanzado. Se había reportado previamente invasión capsular y la nueva cirugía demostró tumor en la serosa del útero (estadio IIA).

Se llevaron a cabo en nuestra serie 30 linfadenectomías como parte del proceso de estadificación y solo en un caso (3.0%) hubo reporte de afectación ganglionar.

En virtud de que más del 80% de los tumores limítrofes se diagnostican en etapas tempranas, algunos autores consideran innecesarias las disecciones ganglionares para estos tumores concluyendo además que la afectación ganglionar no afecta su pronóstico^{3,4,6}. Únicamente 1/16 pacientes (6.2%) de un estudio de 61 casos reportados por Avril et al., mostró involucrar la zona ganglionar². En la serie de Kane et al.¹² con pacientes que mostraron implantes peritoneales, 13/52 pacientes (25%) tenían afectación en los ganglios resecados, lo que sugiere una evaluación ganglionar más cuidadosa con muestreo o disección para estos casos.

Apoyamos para estos tumores una conducta quirúrgica similar a la que se emplea en el manejo de los cánceres invasores, en virtud de que la población que se maneja en la institución de los autores carece de seguridad social, procede sobre todo del interior del país y las opciones para un adecuado control subsecuente son limitadas. Las indicaciones para cirugías conservadoras las llevamos a cabo bajo un estricto criterio de estadificación.

Ocho pacientes de nuestra serie requirieron de quimioterapia, 6 por estadios a partir del IC y dos como tratamiento inicial por lesiones avanzadas, más quimioterapia de consolidación posterior a una cirugía exitosa de intervalo. De acuerdo a la bibliografía consultada, constituye una indicación precisa para su administración las lesiones avanzadas y con implantes invasores^{2,4,9}.

En cuanto a los resultados del tratamiento, en esta serie salvo dos pacientes que no tuvieron seguimiento, el resto se controló sin evidencia de enfermedad entre 12 y 53 meses con un promedio de 32.6.

El pronóstico para estos tumores generalmente es excelente. Sin embargo alrededor del 10-15% presentan recurrencias y un 20-30% suelen tener transformación maligna. Las recurrencias tumorales suelen presentarse entre 22 y 26 meses o inclusive hasta después de 5 años^{2,4,6}. La insuficiente clasificación quirúrgica, la presencia de residuales macroscópicos y la falta de seguimiento a largo plazo, constituyen los principales predictores de recurrencia con afectación a la sobrevida^{3,6,9}. Cirugías conservadoras sin estadificación quirúrgica aumentan el riesgo de recurrencia en un 10-20%^{3,8} y entre 2 a 4 veces¹¹. Se estima que hasta un 30% de los tumores serosos que cursan con implantes peritoneales desarrollan recurrencias como carcinomas serosos de bajo grado^{4,12}. Los tumores mucinosos tienen mejor pronóstico que los serosos¹¹.

La sobrevida sin actividad tumoral a 5 años para los estadios I oscila entre el 97-95% y a 10 años del 95-70%. Para los estadios II-III esta es de 87-65%^{1,3,6,11}. En el análisis del Registro de cáncer de Dinamarca con 1,042 casos reportada por Hannibal et al.¹ la sobrevida global en 942 pacientes fue de 93% a 5 años, 86% a 10 y 77% a 15 años. Para lesiones avanzadas esta fue de 94% a 5 años y 85% a 10 años. Con implantes no invasores 95% a 5 años y 90% a 10; y con implantes invasores, 75 y 60% respectivamente. Lesiones en estadio I tuvieron sobrevidas similares a las de la población general¹.

Conclusiones

- Los tumores limítrofes representaron el 9.9% de las neoplasias epiteliales malignas tratadas en el lapso analizado.
- La edad promedio en esta serie fue de 45.8 años. El 36% tenía 40 años de edad o menos, el 32.0% tuvieron de 0 a un embarazo a término y las manifestaciones clínicas predominantes fueron dolor y aumento de volumen.
- Treinta y nueve casos fueron tumores serosos (78.0%), diez mucinosos (20.0%) y un endometrioide (2.0%).
- El 33.3% de los tumores de 10 cm o < elevaron el Ca-125, al igual que el 87% de los de 11 cm y > ($p < 0.05$). Para los estadios I la cifra fue del 71% y para los II y III del 88.8% ($p > 0.05$). No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar las cifras entre los tumores serosos y los mucinosos ($p > 0.05$).

- Únicamente en 18 casos (54.5%) se obtuvo el informe patológico transoperatorio correcto. En 7 casos (21.2%) el reporte fue de neoplasia epitelial benigna y en 8 (24.2%) de maligna.
- El criterio de estadificación y tratamiento quirúrgico utilizado fue el que se aplica para las neoplasias epiteliales invasoras. Cuarenta y un pacientes (82.0%) se clasificaron en estadios I y 9 (18.0%) en estadios II y III. Se llevaron a cabo 37 cirugías radicales (74%) y 13 cirugías estadificadoras conservadoras.
- En 12 pacientes (24%) se demostró la presencia de implantes tumorales, estos fueron invasores en 3 casos.
- Únicamente una de 30 linfadenectomías realizadas (3.3%) mostró afectación
- ganglionar. Asimismo, solo un caso de 9 (11.1%) sometidos a cirugías de reestadificación mostró tumor más allá de los ovarios.
- Salvo dos pacientes que no tuvieron seguimiento, 48 se han mantenido en control sin evidencia de enfermedad por un lapso promedio de 32.6 meses.
- El manejo con criterio oncológico de estos tumores corrobora que la mayor parte corresponde al estadio I y ayuda a disminuir las cifras de recurrencias. Resulta controversial el papel de la linfadenectomía.

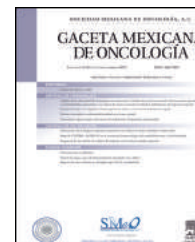
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Hannibal GCh, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerbye-Thygesen A. A nationwide study of serous borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2002: Centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol*. 2014;134:267-73.
2. Avril S, Hall E, Specht K, et al. Histopathologic features of ovarian borderline tumors are not predictive of clinical outcome. *Gynecol Oncol*. 2012;127:516-24.
3. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment and follow-up borderline ovarian tumors. *The Oncologist*. 2012;17:1515-33.
4. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. *W J Surg Oncol*. 2013;11:13-20.
5. Zapardiel I, Rosednberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G. The role of restaging borderline ovarian tumors: Single experience and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2010;119:274-7.
6. Fauvet R, Boccara J, Dufournet Ch, Montefiore ED, Poncelet CH, Daraï E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. *Cancer*. 2004;100:1145-51.
7. Ayhan A, Guvendag GSE, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2005;98:439-45.
8. Hart RW. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod. Pathol*. 2005;18:533-50.
9. DuBois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49:1905-14.
10. Gallardo RD, Cantú DELD, Alaniz LP, et al. Tercer consenso nacional de cáncer de ovario 2011. *Rev Inv Clin*. 2011;63:665-702.

11. Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, et al. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *Br J Cancer*. 2006;94:586–91.
12. Kane A, Uzan C, Rey A, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *The Oncologist*. 2009;14:591–600.
13. Riman T, Dickman WP, Nilsson S, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors. Results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001;83:575–85.
14. Torres LA. Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82:177–87.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mastografía por emisión de positrones: revisión de un promisorio instrumento diagnóstico



Luis Azpeitia Espinosa^{a,*}, Mariana Bárbara Jiménez Bernal^b,
Gisela Estrada Sánchez^c, Regina de la Mora Cervantes^d, José Luis Criaes Cortés^e
y María del Carmen Lara Tamburrino^b

^a *Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Grupo CT Scanner-INCICH, UNAM, Ciudad de México, México*

^b *Departamento de Imagen Mamaria, CT Scanner del Sur, Ciudad de México, México*

^c *Departamento de PET-CT, CT Scanner del Sur, Ciudad de México, México*

^d *Departamento de Resonancia Magnética, CT Scanner del Sur, Ciudad de México, México*

^e *Centro Diagnóstico CT Scanner del Sur, Ciudad de México, México*

Recibido el 9 de diciembre de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 18 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

PEM;
Mastografía por
emisión de
positrones;
Cáncer de mama

KEYWORDS

PEM;
Positron emission
mammography;
Breast cancer

Resumen El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial. La mastografía continúa siendo el estándar de oro en el tamizaje y evaluación inicial de esta entidad, sin embargo, dista mucho de ser un método perfecto. La mastografía por emisión de positrones es una herramienta de reciente introducción, altamente sensible y específica de lesiones malignas. Puede detectar tumores más pequeños, en etapas más tempranas que el resto de los métodos convencionales de imagen; es de gran utilidad en la estadificación y planeación quirúrgica de la enfermedad y disminuye el número de procedimientos innecesarios, así como la morbilidad de las mujeres con cáncer de mama.

© 2016 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/>).

Positron emission mammography: A review of a promising diagnostic tool

Abstract Breast cancer is a global public health problem. Mammography remains the reference standard in screening and the initial assessment for this neoplasia. However, it is far from being a perfect method. Positron Emission Mammography (PEM) is an emerging nuclear method, highly sensitive, and specific for malignant lesions. It detects smaller tumours, and in earlier stages than other conventional imaging methods. It has a great value, not only for staging the

* Autor para correspondencia. C.T. Scanner del Sur S.A. de C.V.; Rafael Checa #3, Colonia San Ángel, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01000, Distrito Federal, México. Teléfono: +(55) 38-69-0227, fax: +(55) 54-81-1980; celular: +55-8548-8761.

Correo electrónico: luis.azpeitia@me.com (L. Azpeitia Espinosa).

disease, but also for surgical planning. It reduces the number of unnecessary procedures, as well as the morbidity and mortality in women with breast cancer.

© 2016 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

Actualmente el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial¹⁻⁴. La detección y el tratamiento oportunos reducen la morbimortalidad de quienes lo presentan^{2,3}. Una adecuada estadificación es fundamental para brindar la mejor terapéutica posible y evitar las recidivas tumorales, así como mejorar el pronóstico de las pacientes^{2,5}. La mastografía continúa siendo la modalidad de elección para el tamizaje y diagnóstico, sin embargo, muestra baja sensibilidad y especificidad en mujeres con tejido mamario heterogéneamente o extremadamente denso^{4,6-8}. Cerca del 10 al 15% de los cánceres no son detectados por métodos de cribado convencionales, por lo que se utiliza complementariamente el ultrasonido y en algunos casos la resonancia magnética^{7,9}.

El desarrollo de mejores detectores en los equipos de centelleo hizo a la medicina nuclear una opción viable para la evaluación del cáncer de mama¹⁰. La mastografía por emisión de positrones (PEM), también conocida como «PET de mama de alta resolución», es una modalidad de imagen con alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del carcinoma mamario ductal *in situ* e invasor^{4,11-14}. La resolución espacial y la naturaleza biomolecular de la PEM permiten detectar cánceres más pequeños, en etapas más tempranas debido a que el metabolismo tumoral se incrementa de forma previa a la neovascularización demostrada mediante resonancia magnética y a la formación de calcificaciones visibles mastográficamente en cánceres generalmente *in situ* (fig. 1)^{5,7-9}.

Objetivos

Explicar de forma simple los principios y los aspectos importantes de la PEM. Enumerar las ventajas y desventajas, las indicaciones y contraindicaciones del método, describir los hallazgos radiológicos y el léxico utilizado.

Material y métodos

Se efectuó revisión bibliográfica actualizada, con selección de casos representativos en PEM y su correlación con otros métodos de imagen.

Resultados

La PEM es un método sensible y específico en el diagnóstico del cáncer mamario y su etapificación, ya que detecta multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y estado axilar para una adecuada planeación quirúrgica, y por ende,

disminución en la cantidad de procedimientos innecesarios, así como una reducción en la morbimortalidad de las mujeres que lo presentan.

Discusión

Antecedentes

La tomografía por emisión de positrones con tomografía computada de cuerpo completo (WB PET-CT) se introdujo en la década de los 70⁷.

El primer estudio sobre WB PET-CT se publicó en 1989².

En 1993 Thompson et al. propusieron un equipo de PET específicamente diseñado para la glándula mamaria y el primer estudio clínico se llevó a cabo en 1996⁷.

La FDA aprobó la PEM en 2003 y la biopsia guiada por PEM en 2008^{15,16}.

En nuestra institución iniciamos esta metodología en agosto del 2013 y hemos realizado hasta noviembre del presente año 389 estudios.

Base biomolecular de la medicina nuclear

Los estudios por imagen molecular utilizan la fisiopatología de las células diana para radiotrazarlas intencionalmente. Se emplean moléculas transportadoras por su habilidad de incorporarse al metabolismo celular a través de vías fisiológicas existentes². Es posible diferenciar el tejido neoplásico del sano, debido a que las células tumorales captan significativamente más radiofármaco dada su sobreexpresión de proteínas transportadoras de glucosa, glucólisis incrementada y actividad anormal de la hexocinasa^{5,8,16,17}.

El radiofármaco más utilizado es la 2-[¹⁸F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG), un análogo radiactivo de la glucosa que emite positrones y se obtiene al combinar el isótopo flúor-18 con una molécula de desoxiglucosa. Tras inyectarse por vía endovenosa, la ¹⁸FDG es acarreada por transportadores de glucosa (GLUT) al citoplasma, donde se fosforila en ¹⁸FDG-6-fosfato. Dicha molécula queda atrapada al no poder continuar las vías metabólicas de la glucosa y se acumula progresivamente en la célula. Este «atrapamiento metabólico» se traduce en un incremento gradual de la señal en la neoplasia maligna y se diferencia de la captación basal en el tejido normal^{8,17,18}.

Podemos recurrir a otros radiofármacos más específicos como el 16α-[¹⁸F]-flúor-17β-estradiol (¹⁸FES). Su principal utilidad es la monitorización de tumores malignos con receptores de estrógenos positivos. Los receptores de estrógenos y progesterona son proteínas intracelulares involucradas en la progresión del cáncer de mama, aproximadamente el 60% de los tumores los expresan. En el núcleo celular el estradiol

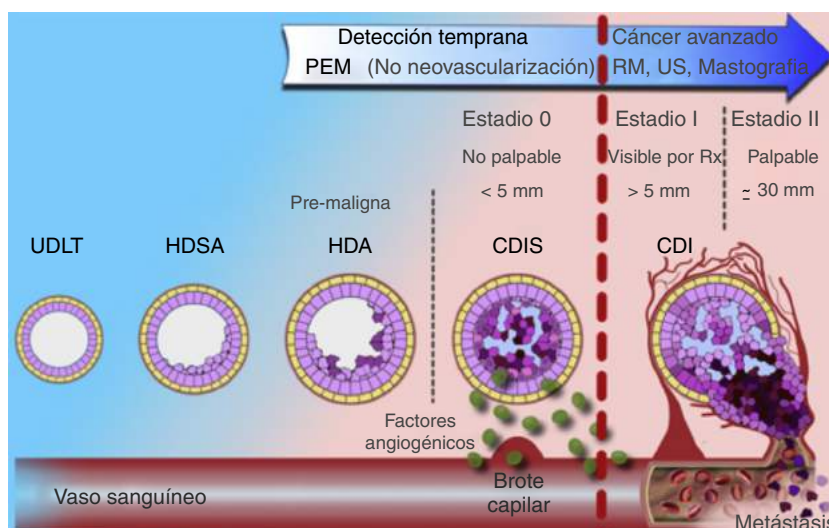


Figura 1 Modelo de evolución del carcinoma mamario. Utilidad de PEM en etapas tempranas de la enfermedad (estadio 0) frente a los demás métodos de imagen.

CDI: carcinoma ductal invasivo; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; HDSA: hiperplasia ductal sin atipia; HDA: hiperplasia ductal atípica; UDLT: unidad ducto-lobulillar terminal.

se une a los receptores de estrógenos activando vías de señalización que inducen la proliferación del epitelio ductal y estimulan el crecimiento tumoral. El ^{18}FES puede predecir la probabilidad de respuesta terapéutica en el tratamiento con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), es decir, las lesiones que responden a tamoxifeno tienen mayor captación de ^{18}FES ^{2,19,20}.

Principios físicos

El equipo de PEM detecta rayos gamma que provienen del radiofármaco acumulado en el interior de la mama, de forma contraria a lo que ocurre en una mastografía, donde los rayos X generados en el equipo atraviesan el tejido mamario.

El núcleo atómico del flúor-18 es inestable y a medida que decae emite positrones. Cuando un positrón (e^+) y un electrón (e^-) colisionan, ocurre un fenómeno de aniquilación que produce 2 fotones de rayos gamma dirigidos en sentido opuesto, cada uno con energía de 511 keV (kiloelectronvoltio); estos rayos impactan simultáneamente los detectores de centelleo colocados a cada lado de la mama, son convertidos en luz visible, digitalizados y reconstruidos por el software en imágenes diagnósticas (fig. 2)^{17,21}, las cuales son tomográficas en proyecciones análogas a las de mastografía; el grosor de cada corte es igual al espesor de la mama dividido entre 12, lo cual permite localización detallada y tridimensional de los sitios de captación^{11,12,22}.

Se han diseñado equipos con diferente geometría de los cabezales y detectores de distintos cristales de centelleo a fin de lograr la mejor sensibilidad y resolución posibles^{8,21-23}. La configuración coplanar es la más popular, provee la mejor resolución de contraste y espacial por plano, además puede ajustar la distancia y la presión de sus cabezales para adaptarse al tamaño de cada mama. Consiste en 2 detectores montados sobre las paletas de compresión, capaces de rotar para adquirir varias proyecciones^{14,21}.

Protocolo de adquisición

Como todos los métodos de imagen, la comunicación con la paciente, una apropiada preparación y el aspecto técnico de la adquisición son fundamentales para un estudio diagnóstico óptimo (tabla 1)^{3,5,7,11,19,22,24,25}. Puede realizarse este protocolo conjuntamente con WB PET-CT, cuando existe

Tabla 1 Protocolo de PEM

1. Ayuno de 4-6 h previo a la inyección del radiofármaco^a
2. Consentimiento informado de los riesgos y beneficios del procedimiento^b
3. Determinar la glucosa sérica (cifra máxima de 130 mg/dL)
4. Inyección intravenosa de ≈ 185 MBq (5 mCi) en el brazo contralateral a la lesión, o en la pierna si hay enfermedad bilateral^d
5. Reposo de la paciente 60-90 min previos al estudio (tiempo de captación tisular)
6. Escanear el sitio de la inyección durante 30-90 s^d
7. Escanear las mamas 5-10 min por proyección: cráneo-caudal y medio-oblicua-lateral, bilateralmente (opcional proyecciones laterales y axilares)^c
8. Biopsia opcional (requiere 30-60 min adicionales)
9. Evitar contacto interpersonal (< 1,5 m) en las 6 h siguientes
10. Hidratación incrementada para acelerar la depuración del radiofármaco

^a No requerido en estudios con ^{18}FES ; en estos deben suspenderse los SERM.

^b Descartar y notificar que no hay embarazo en curso.

^c El estudio se realiza con la paciente sentada. La comodidad de la paciente es primordial para evitar artificios por movimiento.

^d Para excluir captación muscular y/o extravasación del radiofármaco.

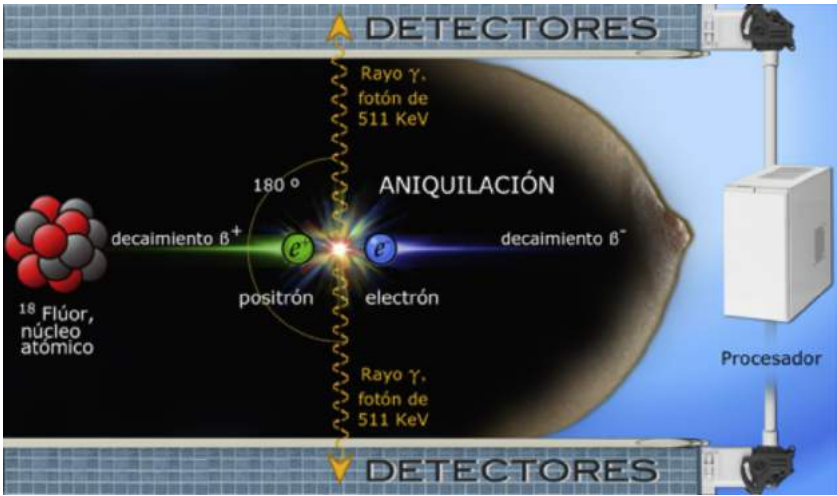


Figura 2 Ilustración esquemática de un evento de aniquilación dentro del tejido mamario. El equipo de PEM no detecta los positrones emitidos por el radiotrazador, sino los rayos gamma producidos al colisionar electrones y positrones. El decaimiento β^+ se refiere a la emisión de partículas beta desde un núcleo inestable para equilibrar su relación de protones y neutrones.

sospecha de enfermedad metastásica, para una adecuada etapificación a distancia. Pasado el tiempo de captación tisular se realiza WB PET-CT y después se continúa con las imágenes del PEM (evaluación locorregional)^{12,25}.

Pros y contras

El equipo de PEM está diseñado específicamente para la exploración mamaria y, aunque funciona bajo los mismos principios de un PET convencional, ofrece mayor resolución espacial, requiere menos ^{18}F FDG, acorta los tiempos de adquisición y es más sensible a la radiación emitida, por lo que detecta lesiones más pequeñas, debido a que los detectores están en íntimo contacto con las glándulas mamarias; además, emplea cristales de centelleo especializados^{3,7,21}. Ventajas y desventajas del método (tablas 2 y 3, fig. 3)^{2,5,12}.

Tabla 2 PEM: ventajas

Alta resolución espacial (detecta lesiones < 2 mm, no visibles por otros métodos)
La captación de ^{18}F FDG no se ve afectada por cambios hormonales ni por la densidad mamaria
No requiere compresión mamaria, solo inmovilización (10-15 lb vs. 35-45 lb de la mastografía convencional)
Mayor especificidad que la resonancia magnética
Dispositivo compacto, suministro eléctrico convencional (tomacorriente de 120 voltios)
El movimiento respiratorio no es una problemática en la adquisición
Aporta menor dosis de radiación que WB PET-CT
Se puede realizar la biopsia en el mismo estudio de PEM
Apropiada en pacientes que no pueden realizarse resonancia magnética
Provee información adicional a la de la RM, cuando esta no es concluyente

Mastografía por emisión de positrones versus resonancia magnética

La PEM y la resonancia magnética (RM) tienen una precisión diagnóstica similar. La RM es un poco más sensible, pero menos específica en la detección de multifocalidad o multicentricidad (tabla 4)^{4,7,8,14,17}. La detección de malignidad incrementa cuando ambos métodos se utilizan conjuntamente^{5,9,26}.

Radioprotección

Al realizar una PEM deben considerarse los beneficios, así como los potenciales riesgos inherentes a la dosis de radiación. En una mastografía el tejido mamario es el único expuesto a radiación ionizante, mientras que en la PEM todos los órganos del cuerpo son irradiados al inyectar el radiofármaco. La dosis efectiva promedio en un estudio de PEM con 5 mCi (milicurio) de ^{18}F FDG es discretamente superior a la dosis anual por exposición a radiación cósmica, aproximadamente 3.5 milisievert (mSv) contra 3.1 mSv, respectivamente. En contraste, la dosis efectiva de una mastografía

Tabla 3 PEM: desventajas

No muestra el detalle anatómico de otros métodos de imagen
Falsos positivos (procesos inflamatorios, necrosis grasa, papilomas y algunos adenomas) ^a
Falsos negativos (en tumores malignos con baja actividad metabólica o muy pequeños, así como aquellos localizados adyacentes al músculo pectoral mayor)
El metabolismo alterado de la glucosa puede modificar la visibilidad de la captación de un cáncer.
Provee radiación ionizante de forma sistémica.
Poca disponibilidad del método y elevado costo

^a En la mayoría de los casos estas lesiones pueden diferenciarse de condiciones malignas con métodos de imagen convencionales.

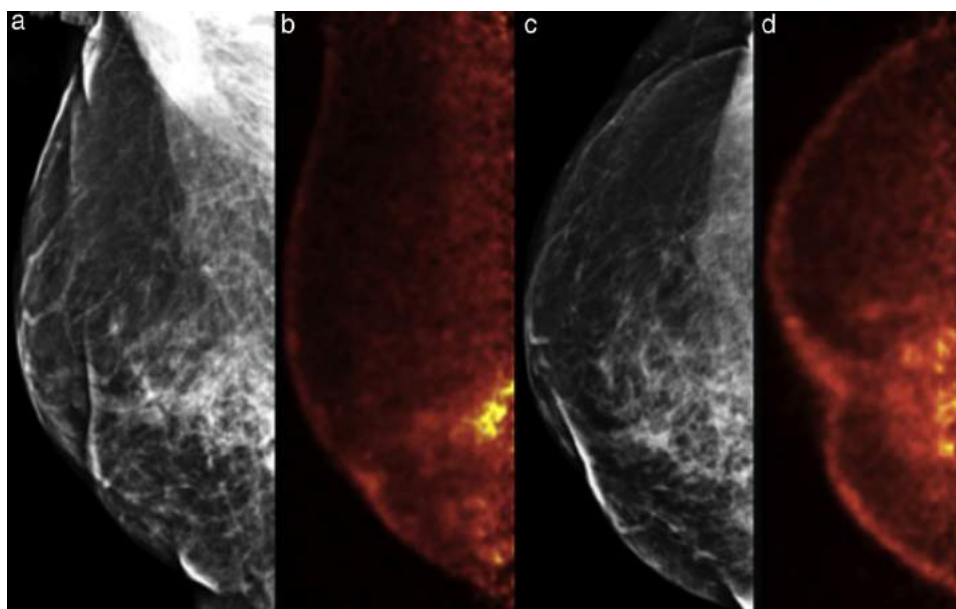


Figura 3 Ejemplo de un caso falso positivo. Mujer de 68 años, carcinoma ductal invasivo derecho hace 3 años, ahora con mastalgia y elevación de marcadores tumorales. a y c) Mastografía digital MLO y CC, respectivamente; distorsión de la arquitectura y cambios por mastoplastia. b y d) PEM: múltiples lesiones hipercaptantes en el cuadrante inferointerno, LTB 6.15. El estudio histopatológico reportó múltiples zonas de necrosis grasa.

digital bilateral (proyecciones CC y MLO) es de 0.44 mSv^{8,24,25}. Con la PEM la vejiga recibe la mayor dosis de radiación y es el órgano con mayor riesgo de cáncer radioinducido^{10,17}.

Indicaciones y contraindicaciones

Véanse la [tabla 5](#) y las [figuras 4 y 5](#)^{2,3,8,13,17}.

Hallazgos por imagen. Léxico

El primer paso en la interpretación es la identificación del «foco caliente»; posteriormente, deben determinarse el tamaño y la cuantificación de la captación del radiofármaco de cada lesión. La localización se especifica de acuerdo con el radio que ocupa en la topografía mamaria (análogo a las manecillas del reloj) y la distancia a la que se encuentra del pezón^{6,11,12}.

Tabla 4 Mastografía por emisión de positrones vs. resonancia magnética

PEM		RM
91%	Sensibilidad para detectar CDIS	79-83%
79-91%	Sensibilidad para detectar CDI	89.1-93%
93-95%	Sensibilidad detectando cáncer contralateral	93-95%
79.9-93%	Especificidad	65.6-86.3%
66%	Valor predictivo positivo	53%
89%	Precisión diagnóstica	88%
3%	Tasa de biopsias innecesarias	9.3%

CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

CDI: Carcinoma ductal invasivo.

La captación del radiofármaco se mide trazando una *region of interest* (ROI) circular o rectangular sobre la lesión, localizado en el punto de máxima captación, es decir, el valor PEM de captación máxima (PUVmax). El valor PEM de captación media (PUVmean) se refiere a la captación fisiológica del fondo, que se obtiene al trazar un ROI en un área normal del tejido mamario^{11,12,22}.

El índice *lesión-fondo* (LTB) es la relación que existe entre el PUVmax del tumor y el PUVmean de la captación fisiológica de fondo. El software del visualizador DICOM lo calcula automáticamente y se utiliza para el análisis semi-cuantitativo de la lesión. El parámetro convencional para la caracterización de las lesiones es el LTB; sin embargo,

Tabla 5 PEM: indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

Pacientes con diagnóstico de cáncer mamario y planeación de tratamiento quirúrgico conservador (descartar multifocalidad y/o multicentricidad) para definir límites quirúrgicos
Distinguir enfermedad recurrente o residual de cambios posquirúrgicos
Monitorización de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante
Estudio alternativo en pacientes que no pueden realizarse RM

Contraindicaciones

Pacientes diabéticas con glucosa plasmática en ayuno > 130 mg/dL
Embarazo/lactancia
No indicado como método de tamizaje

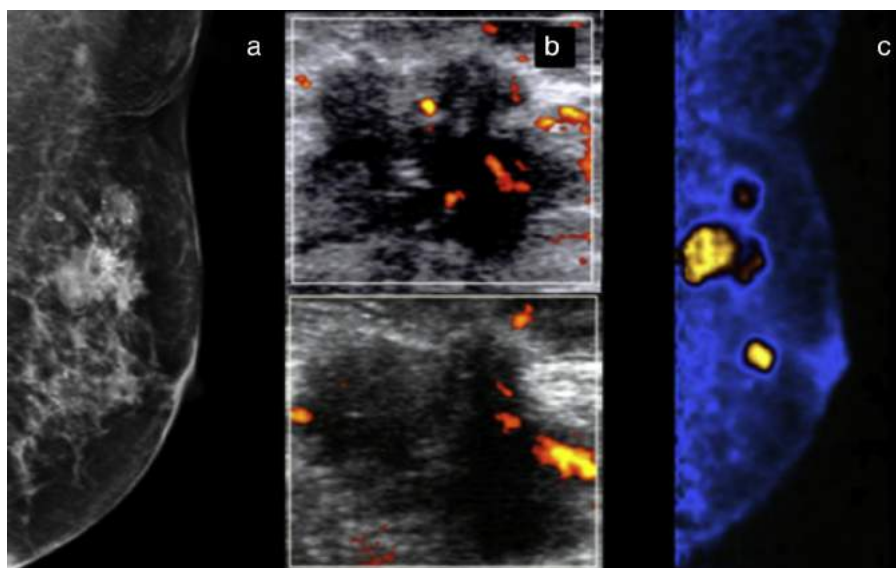


Figura 4 Mujer de 70 años con masa palpable izquierda y retracción cutánea. a) Mastografía digital; masas irregulares espiculadas en el cuadrante superoexterno con calcificaciones pleomórficas: BI-RADS 5. b) US Doppler: muestra presencia de vascularidad central. c) PEM: se corroboran lesiones hipercaptantes y se identifican otras masas hipermetabólicas en el mismo cuadrante, LTB 10.19. Diagnóstico de multifocalidad.

algunos estudios afirman que el PUVmax es un indicador superior para el análisis semicuantitativo^{11,22}.

Aunque el sistema BI-RADS® aún no incluye PEM, es necesario utilizar terminología estandarizada para describir los hallazgos, lograr interpretaciones consistentes y facilitar la comunicación entre el radiólogo y el médico tratante³. El léxico propuesto es análogo al BI-RADS® de RM incluye nomenclaturas para la localización, las características, el tamaño, la captación de la lesión (cualitativa y semicuantitativa) y de la homogeneidad del fondo. La evaluación cualitativa de la captación de fondo se clasifica como:

mínima, leve, moderada o intensa y se debe especificar si es homogénea o heterogénea^{11,12}.

Reporte radiológico. Conducta diagnóstica

El reporte radiológico debe incluir: técnica del estudio, limitaciones, glucosa sérica, sitio de inyección y dosis de ¹⁸FDG, duración del tiempo de captación tisular (período de reposo de la paciente), proyecciones mastográficas adquiridas, tiempos de escaneo, valores de captación, impresión diagnóstica, categoría BI-RADS® y recomendaciones^{8,11,12}.

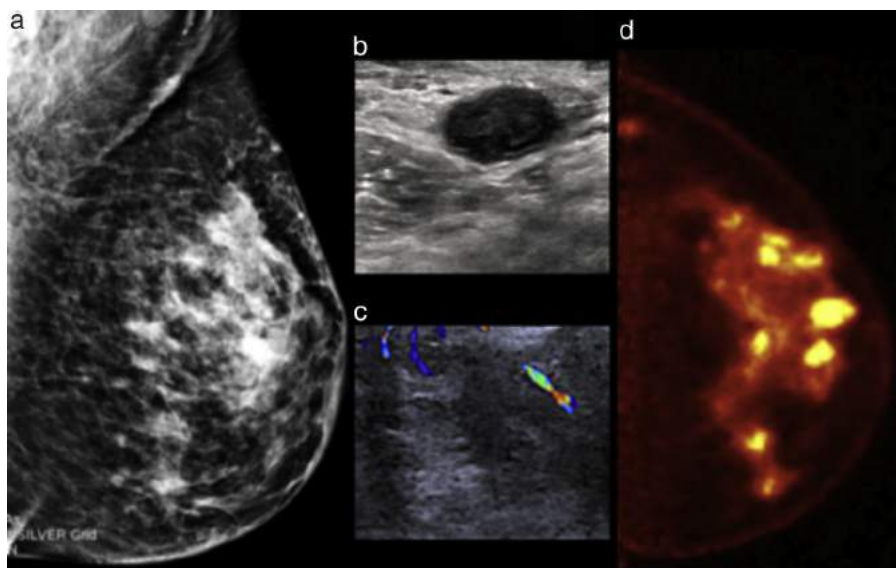


Figura 5 Mujer de 51 años con masa palpable izquierda. a) Mastografía digital con distorsión de la arquitectura en el cuadrante superoexterno asociada a microcalcificaciones. b) US modo B y Doppler (c) muestran ganglios linfáticos sospechosos. d) PEM: múltiples masas hipercaptantes en los cuadrantes interno y externo, LTB 8.57. BI-RADS 5; diagnóstico de multicentricidad.

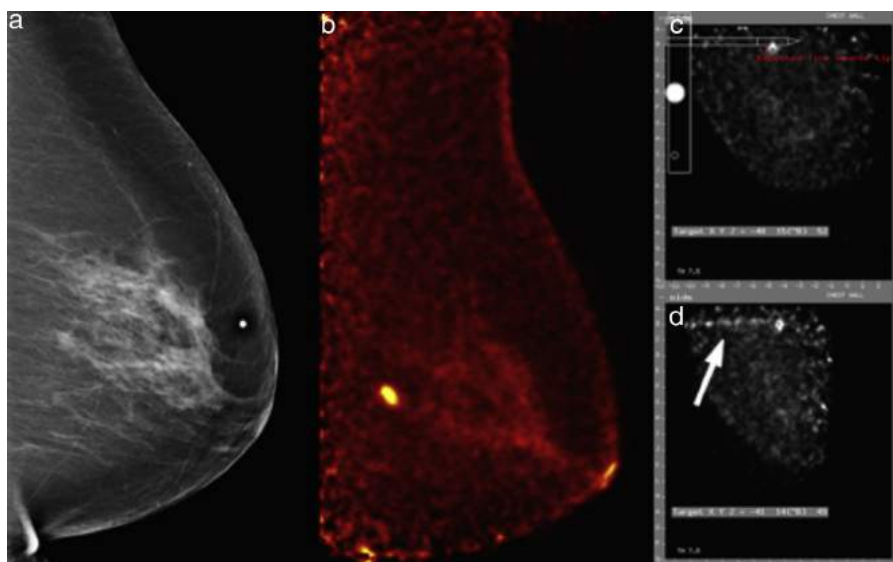


Figura 6 Mujer de 60 años, nulípara, estudio de escrutinio. a) Mastografía digital: pequeña masa ovoidea microlobulada en cuadrante superointerno, BI-RADS 4C. b) PEM: lesión hipercaptante de 5 mm, LTB 8.56. Se realiza biopsia por PEM asistida por el software del equipo. c) Posicionamiento estereotáxico de la lesión. d) Confirmación de la guía de germanio en sitio (flecha blanca). El estudio histopatológico confirmó carcinoma ductal invasivo triple negativo.

Las áreas de captación anormales (focos calientes) deben incluir la medición de los 3 diámetros de la lesión; si existen áreas sospechosas en piel y ganglios axilares, deben describirse. No existe un valor de corte absoluto en la captación de una lesión para determinar si esta es maligna; sin embargo, un LTB ≥ 2.5 tiene mayor asociación con malignidad. Los cánceres mamarios de alto grado tienen valores PUVmax significativamente más elevados que los de bajo grado^{11,22}.

Una lesión positiva es aquella que tiene captación incrementada en comparación con la del parénquima adyacente y se considera sospechosa de malignidad; una negativa no tiene captación del radiofármaco. Siempre deberá correlacionarse con estudios de imagen convencionales^{4,7,9,11}. Una lesión de morfología irregular tiene un alto valor predictivo de malignidad^{11,12}.

La categorización con el sistema BI-RADS® se sustenta en la captación semicuantitativa, así como en la morfología de la lesión, y debe asignarse conjuntamente con los hallazgos de los estudios de imagen primarios. La categoría 3 (probablemente benigna) no es apropiada; cuando exista duda es preferible asignar BI-RADS® 4 y realizar biopsia^{4,9,11}. Una PEM negativa en un tumor sospechoso no excluye continuar estudiando la lesión. Algunos carcinomas lobulillares caracterizados por baja actividad metabólica e hipovascularidad no se visualizan con PEM⁷.

Biopsia guiada por mastografía por emisión de positrones

La biopsia mamaria guiada por imagen es el estándar de referencia para la evaluación histológica de las lesiones. Dado que el 15% de los tumores solo se visualizan con PEM, la biopsia guiada por este método debe ponerse en práctica^{7,11,13}.

En el 89% de los casos es posible realizarla el mismo día del estudio inicial²⁵. El navegador estereotáxico del equipo apunta automáticamente hacia el objetivo de interés, lo cual permite una adecuada localización y muestreo de la lesión hipercaptante; al finalizar, se coloca un clip de titanio (fig. 6)^{4,5,25}.

Se efectuará la biopsia por PEM únicamente en aquellas lesiones visibles sólo por este método, de lo contrario, se prefieren los métodos primarios (mastografía y ultrasonido).

Conclusión

A pesar de los continuos avances en el diagnóstico y el tratamiento, el cáncer de mama es aún un alarmante problema de salud pública mundial. La mastografía convencional continúa siendo la piedra angular en la detección y el diagnóstico del carcinoma mamario, sin embargo, nuevas tecnologías proveen valiosa información del aspecto molecular del tumor, con la consiguiente detección de lesiones pequeñas, en etapas más tempranas, con adecuada etapificación y mejor planeación quirúrgica, así como disminución de la morbimortalidad.

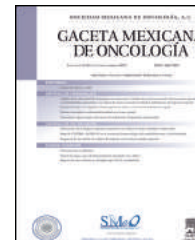
La PEM es una herramienta altamente sensible y específica, útil para la etapificación del cáncer mamario, sobre todo en aquellas pacientes programadas para cirugía conservadora, así como para valorar recurrencia vs. cambios posquirúrgicos y monitorización de la respuesta quimioterapéutica neoadyuvante; lo anteriormente mencionado contribuye a un abordaje más preciso del tratamiento del cáncer mamario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. Schilling K, Conti P, Adler L, Tafra L. The role of positron emission mammography in breast cancer imaging and management. *Applied Radiology*. 2008;4:26–36. <http://appliedradiology.com/articles/the-role-of-positron-emission-mammography-in-breast-cancer-imaging-and-management>
3. Wang CL, MacDonald LR, Rogers JV, Aravkin A, Haseley DR, Beatty JD. Positron emission mammography: Correlation of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status and ^{18}F -FDG. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):W247–55.
4. Prekeges J. Breast imaging devices for nuclear medicine. *J Nucl Med Technol*. 2012;40(2):71–8.
5. Schilling K. Positron emission mammography: Better than magnetic resonance mammography? *Eur J Radiol*. 2012;81 Suppl 1:S139–41.
6. Kooa HR, Moona WK, Chunb IK, et al. Background ^{18}F -FDG uptake in positron emission mammography (PEM): Correlation with mammographic density and background parenchymal enhancement in breast MRI. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):1738–42.
7. Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, Kouloucheri D, Gounaris A. The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer*. 2013;20(2):123–30.
8. Garcia EM, Storm ES, Atkinson L, Kenny E, Mitchell LS. Current breast imaging modalities, advances, and impact on breast care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):429–57.
9. Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: A meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(4):241–8.
10. Smetherman DH. Screening. Screening, imaging, and image guided biopsy techniques for breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93(2):309–27.
11. Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography: Feature analysis and rates of malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(4):956–70.
12. Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography and MRI by experienced breast imaging radiologist: Performance and observer reproducibility. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(4):971–81.
13. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Comparative effectiveness of positron emission mammography and MRI in the contralateral breast of women with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):219–32.
14. Uzun1 D, de Lorenzo G, Kolstein M, Chmeissani M. Simulation and evaluation of a high resolution VIP PEM system with a dedicated LM-OSEM algorithm. *J Instrum*. 2014;9(5), pii: C05011.
15. Weinberg IN. Applications for positron emission mammography. *Phys Med*. 2006;21 Suppl 1:132–7.
16. Schilling K. Breast imaging with a positron edge, advances in positron emission mammography. *RT Image*. 2009;2:32–4 [consultado 7 Ago 2014] Disponible en: http://www.onlinedigitalpubs.com/display_article.php?id=113351
17. Glass SB, Shah ZA. Clinical utility of positron emission mammography. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013;26(3):314–9.
18. Sharma N, Neumann D, Macklis R. The impact of functional imaging on radiation medicine. *Radiat Oncol*. 2008;3:25.
19. Fanti S, Farsad M, Mansi L. PET-CT beyond FDG. A quick guide to image interpretation. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 214–5.
20. Chan SR, Fowler AM, Allen JA, et al. Longitudinal noninvasive imaging of progesterone receptor as a predictive biomarker of tumor responsiveness to estrogen deprivation therapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1063–70.
21. Aguiar P, Lois C. Analytical study of the effect of the system geometry on photon sensitivity and depth of interaction of positron emission mammography. *J Oncol*. 2012;2012:605076.
22. Yamamoto Y, Tasaki Y, Kuwada Y, et al. Positron emission mammography (PEM): Reviewing standardized semiquantitative method. *Ann Nucl Med*. 2013;27(9):795–801.
23. Thompson CJ. Instrumentation for positron emission mammography. *PET Clinics*. 2006;1:33–8.
24. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. 2010;257(1):246–53.
25. Argus A, Mahoney MC. Positron emission mammography: Diagnostic imaging and biopsy on the same day. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(1):216–22.
26. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Breast cancer: Comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011;258(1):59–72.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico



Sergio Yair Rodríguez Preciado^a y Patricio Barros-Núñez^{b,*}

^a Doctorado en Genética Humana, UCUS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b Centro de Investigación Biomédica de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 21 de enero de 2016; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 16 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfocítica crónica;
Hipermutación somática;
Inmunoglobulinas;
Pronóstico

KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukaemia;
Somatic hypermutation;
Immunoglobulin mutation;
Prognosis

Resumen La leucemia linfocítica crónica es un padecimiento maligno caracterizado por proliferación y acumulación de linfocitos B de aspecto maduro en médula ósea, sangre, ganglios linfáticos y en bazo. Como parte de su proceso de diferenciación, las moléculas de inmunoglobulina de las células B, además de los reordenamientos característicos en sus cadenas pesadas y ligeras, presentan un conjunto de mutaciones somáticas que incrementan enormemente su diversidad. La presencia o ausencia de mutaciones somáticas en las regiones variables del gen de las inmunoglobulinas en los linfocitos B malignos define la agresividad y el pronóstico del padecimiento en individuos con leucemia linfocítica crónica.

© 2016 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/>).

The mutational status of immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia patients: Significance and prognosis

Abstract Chronic lymphocytic leukaemia is a malignant disease characterised by proliferation and accumulation of mature B lymphocytes in bone marrow, blood, lymph nodes, and spleen. As part of its process of differentiation, immunoglobulin molecules of B cells, in addition to the characteristic rearrangements in their heavy and light chains, present a set of somatic mutations that greatly increase their diversity. The presence or absence of somatic mutations in the

* Autor para correspondencia. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. IMSS, Sierra Mojada 800. Col. Independencia, CP: 44340 Guadalajara, Jalisco, México, Teléfono: +33-3668 3000. Ext. 31931. Celular: 3333407861.

Correo electrónico: pbarros.gdl@yahoo.com.mx (P. Barros-Núñez).

variable regions of the immunoglobulin gene in the malignant B-cells defines the aggressiveness and prognosis of the disease in individuals with chronic lymphocytic leukaemia.

© 2016 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 linfocítica crónica (LLC) es un padecimiento causado por la acumulación progresiva de células B monoclonales, relativamente inmaduras e inmunológicamente incompetentes, en médula ósea, sangre, ganglios linfáticos y bazo¹. Estas células B presentan un inmunofenotipo caracterizado por una alta expresión de CD20, CD22, CD43, CD19, CD23 CD79a, IgM/IgD y una ligera expresión de FMC7 y CD79b²⁻⁴. El desarrollo y la gravedad del padecimiento suelen ser muy variables, desde pacientes en los que la enfermedad progresa muy rápidamente hasta aquellos con enfermedad indolente que no requieren terapia⁵.

Actualmente se describe la LLC como un espectro de formas clínico-biológicas. Análisis de las cadenas de inmunoglobulinas (Ig) en linfocitos B indican que el 60-65% de las LLC muestran evidencia de hipermutación somática en las regiones variables de sus cadenas pesadas (IGHV), lo que puede modificar su afinidad a los antígenos; el 35-40% de las LLC carecen de mutaciones somáticas en las regiones IGHV⁶. El análisis del segmento génico que codifica para las regiones IGHV ha ayudado a comprender algunos aspectos de la enfermedad¹. Los pacientes que no presentan mutaciones en IGHV muestran una enfermedad más agresiva con supervivencia más corta que aquellos pacientes que presentan tales mutaciones⁷.

Reordenamientos en las secuencias génicas e hipermutación somática de las inmunoglobulinas

Los exones de los genes de la región variable de las Ig se generan a través de un reordenamiento de secuencias que originalmente se encuentran separadas en la cadena de ADN original⁸. Las proteínas RAG1 y RAG2 son indispensables en el proceso de reordenamiento de los segmentos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J) («recombinación VDJ») para formar la cadena pesada de la Ig (IgH)⁹.

El reordenamiento de las secuencias génicas de la IgH comienza en los linfocitos pro-B por acción de la enzima deoxinucleotil transferasa terminal (TdT) y los productos proteicos de los genes activadores de recombinación 1 y 2 (RAG1 y RAG2), con las que se inicia el reordenamiento inicial de los segmentos D y J de la IgH⁹. Posteriormente, en el estado de linfocitos pre-B I ocurre la unión de uno de los segmentos V al rearrreglo inicial DJ, generándose el rearrreglo final VDJ^{10,11} (fig. 1). Si el reordenamiento no da lugar a una IgH funcional, se iniciará el reordenamiento del segundo alelo de la IgH⁷.

Posteriormente, y ya en los centros germinales, la célula B *naïve* (virgen) pasa por un proceso de hipermutación

somática, que genera una enorme diversificación de Ig (fig. 2). Este proceso se inicia con la enzima denominada «desaminasa inducida por activación» (AID) que cataliza la desaminación selectiva de residuos de desoxicitidina en el ADN, transformándolos en residuos de uracilo. Los procesos destinados a la reparación de las modificaciones o lesiones U:G provocadas por la AID dan lugar a una variedad de sustituciones de bases en el ADN de las regiones IGHV, lo que constituye el llamado proceso de hipermutación somática. Así, la replicación del ADN provoca mutaciones de transición en los pares C:G, mientras que la enzima de escisión de uracilo (UNG) y la ADN glicosilasa crean sitios abásicos que pueden producir transversiones. Así mismo, el reconocimiento de los errores de apareamiento U:G por las proteínas MSH2/MSH6 desencadena un proceso de reparación mutagénico en el que la polimerasa η desempeña un papel importante y conduce a mutaciones en los pares A:T. En resumen, la desaminación del ADN provocada por la enzima AID permite la conversión de las secuencias variables de las Ig, el cambio de clase de isotipo y algunas translocaciones oncogénicas en tumores de células B¹² (fig. 2).

Estado mutacional de las regiones variables de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina

Como neoplasia maligna de células B, la LLC puede evolucionar a partir de células B en estado pregerminal o posgerminal. Esto divide las LLC en 2 subconjuntos: 1) leucemias cuyas células B han pasado con éxito a través del centro germinal y han completado los rearrreglos de la cadena original y los procesos de hipermutación somática de la Ig¹³⁻¹⁵. Los pacientes que presentan linfocitos B con regiones IGHV mutadas tienen una mayor frecuencia de deleciones 13q14 (65% vs. 48% $p=0.004$)¹⁶, y 2) leucemias que se originan a partir de linfocitos B que no han completado los reordenamientos de línea germinal o el proceso de hipermutación somática, en las que el evento mutacional se habría iniciado en linfocitos tipo pro-B o en células B *naïve*¹³⁻¹⁵. Este tipo de células tienen, con mayor frecuencia, aberraciones genómicas de mal pronóstico como la deleción 17p13 (10% vs. 3%, $p=0.03$) o la deleción 11q23 (27% vs. 4%, $p<0.001$)¹⁶. Para analizar la variación de las regiones IGHV se considera que las secuencias que tienen menos de 2% de homología con respecto al ADN de línea germinal ya han pasado por el proceso de hipermutación somática¹⁷. Se conoce que la actividad transcripcional de las regiones IGHV está regulada por proteínas específicas, como: PTEN, FOS, TNF, IFGR2, etc.¹⁸. La supervivencia media de pacientes con LLC, cuyos linfocitos no muestran hipermutación somática, es de 95 meses en comparación con 293 meses en pacientes con LLC cuyos linfocitos sufrieron el proceso mutacional ($p<0.001$)^{7,19}. Esta

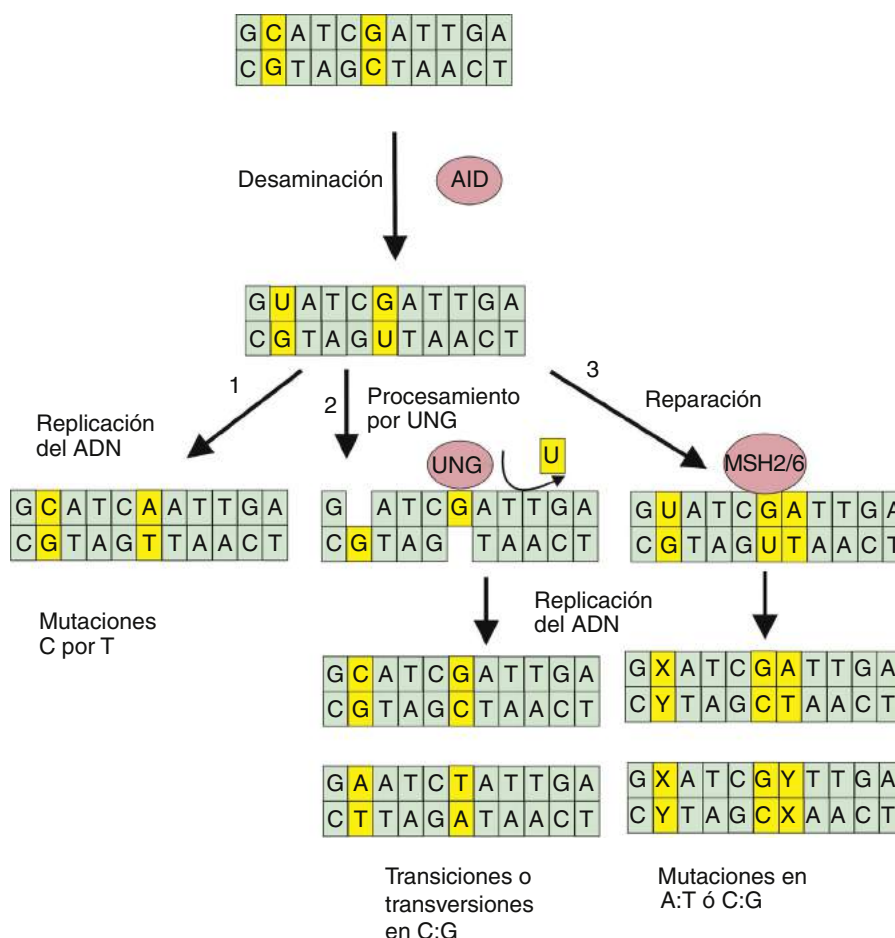


Figura 1 Proceso de hipermutación somática. Luego de que la enzima AID convierte la citosina en uracilo en una de las hebras del ADN, el proceso puede continuar en varias formas: 1) la replicación del ADN conteniendo el uracilo no procesado genera mutaciones C→T; 2) la escisión de los uracilo por la enzima UNG genera sitios abásicos, mismos que tras la replicación del ADN permiten una gama más amplia de mutaciones de transición o transversión; 3) las proteínas MSH2/6 llevan a cabo un proceso de reparación mutagénico generando cambios en los pares de base A:T o C:G.

diferencia hace que el análisis de las secuencias IGHV sea importante con propósitos de pronóstico de los pacientes con LLC.

Los segmentos génicos IGHV presentes en las células de LLC difieren de los linfocitos B CD5+ normales. Así, los linfocitos de LLC utilizan predominantemente segmentos génicos de las familias HV1, HV3 y HV4, en una distribución que es diferente de la reportada para los linfocitos B normales CD5+^{20,21}. Específicamente, en linfocitos de pacientes con LLC la familia HV1 se sobreexpresa, en tanto que la familia HV3 muestra baja expresión en comparación con los linfocitos normales. Las secuencias génicas utilizadas con más frecuencia dentro de estas familias son: HV1-69, HV3-07, HV3-23 y HV4-34, aunque la frecuencia relativa en la que estos segmentos génicos se muestran en diferentes cohortes de LLC varía^{20,22,23}.

Es importante destacar que las mutaciones somáticas no parecen producirse con frecuencia uniforme entre los subgrupos de segmentos génicos IGHV, sino que muestran una jerarquía de frecuencias (IGHV3 > IGHV4 > IGHV1)²⁰. Por ejemplo, los segmentos génicos HV3-07, HV1-69 y HV4-34 se encuentran más frecuentemente en LLC-B que en la población general de células B normales o CD5+. Los segmentos

génicos HV3-07, HV3-23 se encuentran más frecuentemente en células mutadas, mientras que HV1-69 en la mayoría de los casos se encuentra en células no mutadas²⁴. Para HV4-34 la distribución es similar en las 2 formas²⁵.

Linfocitos de leucemia linfocítica crónica sin mutaciones en las regiones variables de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina

El proceso de hipermutación somática en los genes de las Ig implica cierto grado de estimulación/selección de los linfocitos en maduración, por lo que es necesario entender la existencia de LLC con regiones IGHV no mutadas. Un modelo explica el origen de estas células no mutadas como derivadas de linfocitos que residen en la zona marginal y allí reciben estimulación antigénica. Por lo tanto, es probable que las células madre que originan este tipo de leucemias B provengan de la proliferación de células vírgenes o que hayan sufrido estimulación fuera del centro germinal por antígenos T-independientes (como es el caso de los polisacáridos o lipopolisacáridos), los cuales inducen dicha proliferación sin acumulación de mutaciones en las regiones IGHV²¹ (fig. 3).

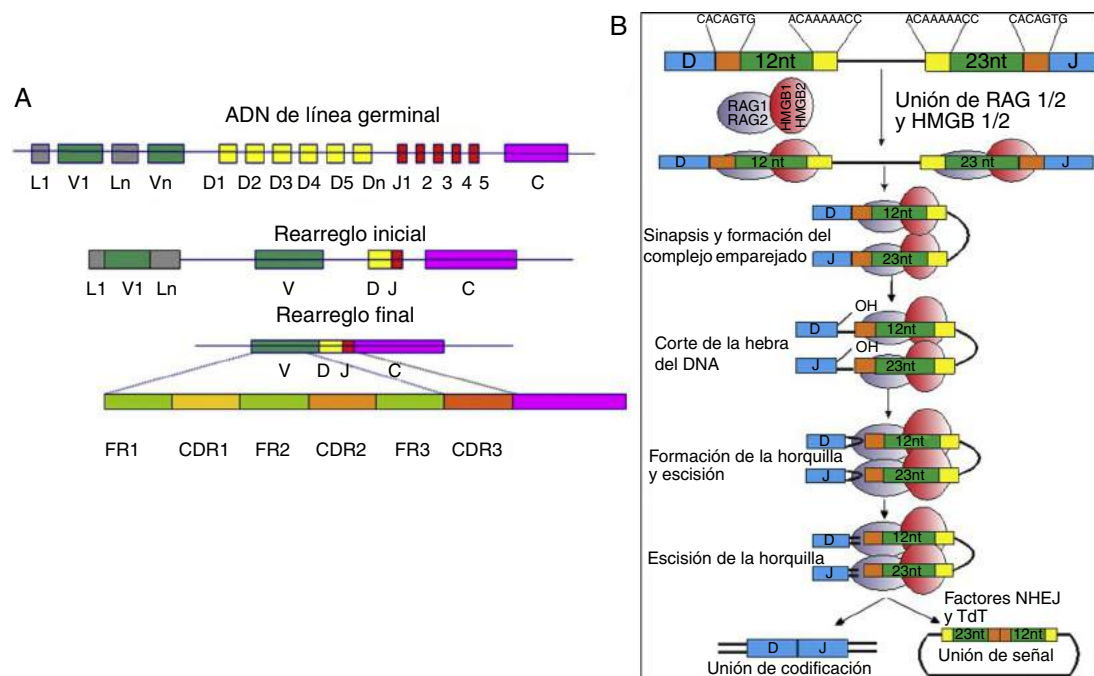


Figura 2 A) Reordenamiento de los segmentos génicos de la cadena original del gen de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina. El rearreglo inicial logra la reunión de los segmentos D-J y el rearreglo final la de los segmentos V-D-J. El rearreglo final está conformado por secuencias constantes denominadas marcos (FR) y secuencias variables denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR). B) Mecanismo molecular de recombinación de las regiones V-D-J. Las proteínas RAG1/2 (óvalos morados) junto con las proteínas HMGB1/2 (óvalos rojos) se unen a la secuencia de heptámeros y nonámeros; las proteínas HMGB1/2 le confieren flexibilidad al ADN y las proteínas RAG1/2 cortan una sola hebra del ADN generando un extremo 3'OH libre, el cual se une covalentemente al enlace fosfodiéster de la cadena opuesta, formando una horquilla en el extremo de codificación y una señal 5' fosforilada; los extremos permanecen asociados al complejo proteico denominado complejo de postescisión. Finalmente, los extremos en horquilla se procesan con ayuda del complejo formado por la proteína de «unión final no homologa» (NHEJ) y la deoxinucleotil transferasa terminal (TdT) para crear el rearreglo inicial de la inmunoglobulina^{43,44}.

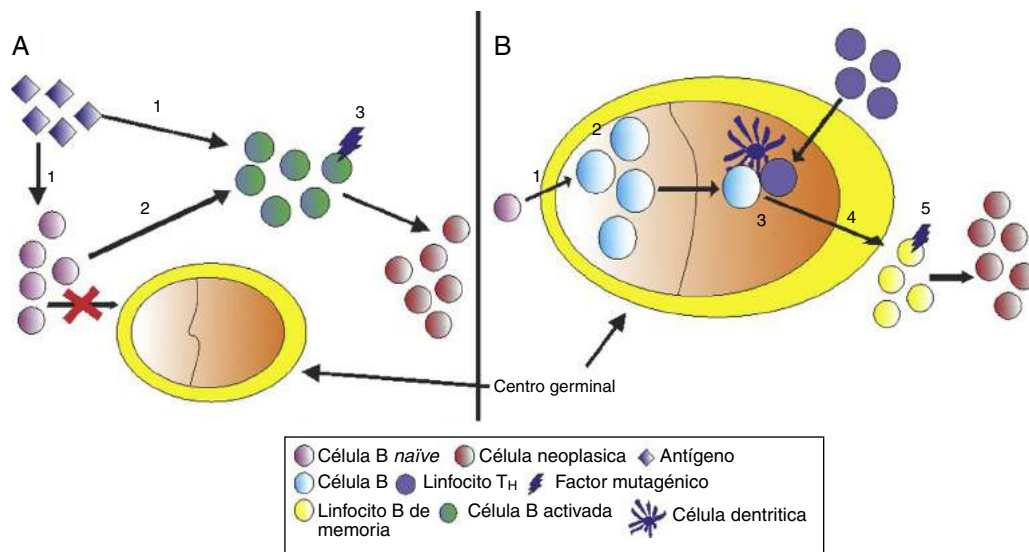


Figura 3 A) LLC con regiones IGHV no mutadas: 1) Estimulación mediante antígeno (Ag) independiente de células T; 2) activación del linfocito B, y 3) evento neoplásico. B) LLC con regiones IGHV mutadas: 1) activación de la célula B naïve dependiente de linfocito T; 2) expansión clonal e hipermutación somática; 3) estimulación del linfocito B por el linfocito T cooperador (T_H); 4) el linfocito B se activa y pasa a linfocito B de memoria, 5) evento neoplásico.

Los receptores de células B (BCR) poliespecíficos serían la primera línea de defensa contra patógenos. Se ha visto que los BCR en algunas LLC presenta reminiscencias estructurales de anticuerpos que han reaccionado contra polisacáridos capsulares de antígenos bacterianos^{21,26}. Esto, unido a las observaciones logradas en ratones, en los que las células de la zona marginal median la respuesta de antígenos T independientes, sugiere que las células progenitoras podrían derivar de este conjunto. En principio, la formación del repertorio BCR y la transformación maligna pueden ocurrir conjunta o secuencialmente. La transformación también puede comenzar cuando la célula está siendo estimulada, o una célula con un BCR determinado puede transformarse con posterioridad. Repetidas observaciones muestran que en algunas células de LLC la estimulación antigénica continúa durante la transformación^{27,28}.

En general, la hipótesis del origen de las células no mutadas en el precentro germinal (CG) es factible y concordante con los datos disponibles actualmente, pero no logra explicar por qué los perfiles de expresión de células de LLC mutadas muestran solo pequeñas diferencias entre sí, a pesar de sus presuntos programas funcionales y orígenes celulares diferentes^{29,30}.

Linfocitos de leucemia linfocítica crónica con mutaciones en las regiones variables de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina

Se ha propuesto un modelo por el cual los linfocitos con regiones IGHV mutadas se originan de linfocitos B de memoria que han abandonado el CG, dado que la presencia de mutaciones es un marcador de células B post-CG³⁰. En general, las células de LLC no muestran mutaciones progresivas, como en el caso del linfoma folicular, en el que todas las transformaciones ocurren en el CG y sus células muestran un proceso muy activo de diversificación de los genes IGHV. Además, las células de LLC mutadas también presentan mutaciones en el gen BCL-6, como la mayoría de células B post-CG. Este modelo plantea ciertas diferencias, por ejemplo que en la mayoría de las células B post-CG el isotipo predominante es IgG, mientras que las células de LLC expresan en su mayoría IgM e IgD^{31,32} (fig. 3).

En otro escenario se plantea la posibilidad de que, tanto las células mutadas como no mutadas, derivan de una célula B de la zona marginal IgM⁺, IgD^{low} (fig. 3). Estas células responden a antígenos T-independientes y pueden tener IGHV mutado o no mutado³⁰. Existen evidencias, aunque indirectas, de que estas células pueden ser estimuladas por bacterias, antígenos virales o antígenos propios dentro de la zona marginal y acumular mutaciones fuera del CG²¹. Además, las células de LLC mutadas y no mutadas derivarían de la misma célula, aunque quizás en diferentes estadios de maduración, lo cual estaría en concordancia con los estudios de perfiles de expresión similar entre ambos grupos^{29,30}.

En una tercera línea de posibilidades, y aceptando que la estimulación pueda darse por un antígeno T independiente, los linfocitos de la zona marginal podrían ir a los órganos linfoides y ayudar a crear los CG donde ocurre el proceso de mutación, como sucede en ratones. En este modelo la transformación podría ocurrir después de la salida de las células del CG²¹.

En estos últimos modelos, si los progenitores son células B de la zona marginal IgM⁺ e IgD^{low}, el proceso de activación al que son expuestas las células de LLC, tanto por estimulación por antígenos propios y/o transformación leucémica, podrían inducir a la aparición de nuevos marcadores de superficie. Así, la activación de células quiescentes de la zona marginal induce la expresión de moléculas de activación como CD5, CD23 y CD38²¹.

Correlación entre CD38, ZAP-70 y el estado mutacional de las regiones variables de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina

La definición de LLC mutada y no mutada se da por un límite establecido arbitrariamente de 98% de homología con el gen de la línea germinal. En general, el fenotipo leucémico de peor pronóstico se asocia típicamente con la presencia de regiones IGHV no mutadas⁷, con expresión incrementada del marcador de superficie CD38¹⁹ y de la proteína ZAP-70³³, y con la presencia de aberraciones cromosómicas como las deleciones 17p13 (proteína p53) y 11q23 (ataxia telangiectasia ATM)³⁴, mientras que el fenotipo de mejor pronóstico se asocia a linfocitos que presentan regiones IGHV mutadas, baja expresión de CD38 y ZAP-70, y cariotipo normal o con deleciones 13q14^{35,36}.

Se ha visto que los pacientes de LLC con regiones IGHV no mutadas presentan una mayor expresión de CD38 ($\geq 30\%$) en comparación con aquellos que presentan regiones IGHV mutadas; por el contrario, la disminución en la expresión de CD38 ($< 30\%$) se asocia a un genotipo de regiones IGHV mutadas³⁶. Damle et al. demostraron que los resultados del tratamiento para pacientes con regiones IGHV no mutadas y pacientes mostrando expresión aumentada de CD38 ($\geq 30\%$) fueron similares; es decir, el 79.2% de los pacientes con IGHV no mutado y el 76.5% de los pacientes con $\geq 30\%$ CD38 requirieron tratamientos continuos. Por el contrario, el 52.2% con los pacientes que presentan linfocitos con regiones IGHV mutadas y el 73% de los pacientes con expresión disminuida de CD38 ($< 30\%$) no requirieron terapia o fue mínima¹⁹.

El impacto negativo de la sobreexpresión de CD38 en la evolución y supervivencia de estos pacientes también fue demostrado por del Poeta et al., quienes encontraron que una expresión de CD38 $\geq 30\%$ en el momento del diagnóstico se asoció con etapas de Rai intermedias/altas³⁷. La expresión de CD38 y el estado mutacional de IGHV son factores de riesgo independientes que podrían ser utilizados para la estadificación clínica^{37,38}.

Del mismo modo, Rassenti et al. encontraron que la expresión de la proteína ZAP-70+ ($\geq 20\%$) en el 71% de los casos de LLC se encontraba asociada con regiones IGHV no mutadas, pero solo con el 17% de los casos de IGHV mutadas ($p < 0.001$). Estos autores sugieren que ZAP-70 puede ser un predictor más importante que la presencia de regiones IGHV no mutadas, para determinar el inicio de la terapia en pacientes con LLC³⁹.

Mediante cuantificación en tiempo real (RQ-PCR) de la expresión de ZAP-70 se demostró que el 94% de los pacientes con LLC que presentaban regiones IGHV no mutadas fueron ZAP-70+ y el 92% de los pacientes con IGHV mutadas fueron ZAP-70-⁴⁰. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la expresión de ZAP-70 puede cambiar con el tiempo,

particularmente en el momento de la progresión de la enfermedad^{41,42}.

Conclusiones

Marcadores biológicos como el estado mutacional de las regiones IGHV y la expresión de CD38 y ZAP-70 parecen ser eficientes indicadores pronósticos para ayudar a definir una mejor estratificación de los casos de LLC y lograr que los pacientes reciban el mejor y más oportuno tratamiento para su enfermedad. Los pacientes con LLC, cuyos linfocitos muestran regiones IGHV no mutadas, presentan un padecimiento más agresivo, puesto que el evento neoplásico o transformante tiene lugar en etapas más tempranas de su evolución, probablemente en precentros germinales.

Seguramente nuevos y mayores estudios permitirán saber en qué momento el linfocito B pasa a ser una célula neoplásica, entender el papel que desempeña el antígeno en este proceso de evolución y comprender a cabalidad las vías que sigue el linfocito B en el proceso de hipermutación somática.

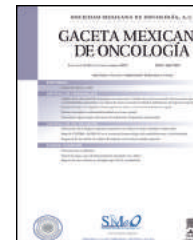
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto a este manuscrito.

Referencias

- García-Muñoz R, Galiacho VR, Llorente L. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. *Ann Hematol*. 2012;91:981-96.
- Lewis RE, Cruse JM, Pierce S, Lam J, Tadros Y. Surface and cytoplasmic immunoglobulin expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Exp Mol Pathol*. 2005;79:146-50.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575-83.
- Gaidano G, Foà R, dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122:3432-8.
- Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010;115:187-97.
- Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: Cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood*. 2011;117:1781-91.
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1848-54.
- Huang L, Lange MD, Yu Y, Li S, Su K, Zhang Z. Contribution of V(H) replacement products in mouse antibody repertoire. *PLoS One*. 2013;8:e57877.
- Wesemann DR, Portuguese AJ, Magee JM, et al. Reprogramming IgH isotype-switched B cells to functional-grade induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:13745-50.
- Lúcio P, Parreira A, van den Beemd MW, et al. Flow cytometric analysis of normal B cell differentiation: A frame of reference for the detection of minimal residual disease in precursor-B-ALL. *Leukemia*. 1999;13:419-27.
- Van Lochem EG, van der Velden VH, Wind HK, te Marvelde JG, Westerdaal NA, van Dongen JJ. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: Reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. *Cytometry B Clin Cytom*. 2004;60:1-13.
- Di Noia JM, Neuberger MS. Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:1-22.
- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;352:804-15.
- Strefford JC. The genomic landscape of chronic lymphocytic leukaemia: Biological and clinical implications. *Br J Haematol*. 2015;169:14-31.
- Oppezio P, Dighiero G. What do somatic hypermutation and class switch recombination teach us about chronic lymphocytic leukaemia pathogenesis? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;294:71-89.
- Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24:969-75.
- Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21:1-3.
- Álvarez-Silva MC, Yepes S, Torres MM, Barrios AF. Proteins interaction network and modeling of IGVH mutational status in chronic lymphocytic leukemia. *Theor Biol Med Model*. 2015;12:12.
- Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1840-7.
- Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998;102:1515-25.
- Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: Lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:841-94.
- Schroeder HW Jr, Dighiero G. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: Analysis of the antibody repertoire. *Immunol Today*. 1994;15:288-94.
- Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatic mutation of Ig V(H)3-21 genes characterizes a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99:2262-4.
- Vardi A, Dagklis A, Scarfò L, et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal: The larger the clone, the more similar to CLL. *Blood*. 2013;121:4521-8.
- Yeung CC, Powers ML, Nguyen TD, et al. Relevance of IgVH gene somatic hypermutation and interphase cytogenetics in lymphomatous presentation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Int J Surg Pathol*. 2011;19:563-9.
- Chiorazzi N. Cell proliferation and death: Forgotten features of chronic lymphocytic leukemia B cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:399-413.
- Hoffmann R. Gene expression patterns in human and mouse B cell development. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;294:19-29.
- Klein U, Dalla-Favera R. New insights into the phenotype and cell derivation of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;294:31-49.
- Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2001;194:1639-47.
- Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med*. 2001;194:1625-38.
- Capello D, Fais F, Vivenza D, et al. Identification of three subgroups of B cell chronic lymphocytic leukemia based upon mutations of BCL-6 and IgV genes. *Leukemia*. 2000;14:811-5.
- Pasqualucci L, Neri A, Baldini L, dalla-Favera R, Migliazza A. BCL-6 mutations are associated with immunoglobulin variable heavy chain mutations in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res*. 2000;60:5644-8.

33. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:1764–75.
34. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910–6.
35. Del Principe MI, del Poeta G, Buccisano F, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;108:853–61.
36. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19:18–25.
37. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:2633–9.
38. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99:1023–9.
39. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:893–901.
40. Catherwood MA, Matthews C, Niblock R, Dobbin E, Morris TC, Alexander HD. ZAP-70 mRNA quantification in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2006;76:294–8.
41. Poulain S, Benard C, Daudignon A, le Baron F, Morel P, Duthilleul P. Is ZAP-70 expression stable over time in B chronic lymphocytic leukaemia? *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1219–21.
42. Hamblin TJ. ZAP-70 levels do change in CLL but not very often. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1059–60.
43. Nishana M, Raghavan SC. Role of recombination activating genes in the generation of antigen receptor diversity and beyond. *Immunology*. 2012;137:271–81.
44. Schatz DG, Ji Y. Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:251–63.



CASO CLÍNICO

Tumor de células de la granulosa tipo juvenil



Laura G. Carrillo Angeles^{a,*}, Dante Flores Hernández^a, José Manuel Aguilar Priego^b
y Jorge Miguel García-Salazar^c

^a Residentes de Ginecología y Obstetricia, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla (SSEP), Puebla, México

^b Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital General Zona Norte, SSEP, Puebla, México

^c Departamento de Anatomía Patológica «Christus Muguerza», Hospital Betania, Puebla, México

Recibido el 1 de septiembre de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 16 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Células de la
granulosa;
Células de la teca;
Estradiol;
Inhibina;
Pubertad precoz

Resumen Los tumores de las células de la granulosa (TCG) son un grupo heterogéneo de neoplasias compuestas de células derivadas de los cordones sexuales gonadales, de estroma gonadal especializado y fibroblastos. Tienen una incidencia de 0.5 a 1.6 /100,000 casos al año. Hay 2 tipos histológicos: adulto y el juvenil (TCGJ), los cuales muestran características clínicas e histológicas diferentes. La variedad juvenil es una entidad muy poco frecuente, representan el 5% de los TCG y usualmente ocurre en mujeres premenárrquicas y menores de 30 años. Presentamos 2 casos de mujeres menores de 30 años con diagnóstico de TCGJ juvenil. En el caso n.º 1 se presenta a una paciente con un tumor de 20 cm en fosa iliaca izquierda con extensión al hipocondrio del mismo lado a la cual se le realizó laparotomía exploradora con salpingo-ooforectomía izquierda y estudio transoperatorio. La paciente del caso n.º 2 recibió atención extrahospitalaria, por lo que solo se realizó vigilancia estrecha. Un año después del seguimiento oncológico se obtuvo un producto vivo, sano y sin complicaciones. Se concluye que los TCG continúan siendo una entidad poco frecuente. En pacientes en edad reproductiva se puede realizar una cirugía conservadora como anexectomía unilateral, siempre que no exista extensión fuera del ovario y se excluya cáncer endometrial. La supervivencia en estas pacientes es excelente, ya que la mayoría se encuentra en estadios tempranos.

© 2016 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. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, 88 Poniente y 7 Norte, Infonavit San Pedro, Puebla C.P. 72230, México. Teléfono: (52+) 22-23-56-60-56.

Correo electrónico: lauracarrillo998@gmail.com (L.G. Carrillo Angeles).

KEYWORDS

Granulosa cells;
Theca cells;
Oestradiol;
Inhibin;
Precocious puberty

Juvenile granulosa cell tumours

Abstract Granulosa cells tumours (CCT) are a heterogeneous group of neoplasms composed of cells derived from the gonadal sex cords, specialised gonadal stromal, and fibroblasts. They have an incidence of 0.5 to 1.6/100,000 cases per year. There are two histological types: adult (ACGT) and juvenile (JGCT), which show different histological and clinical characteristics. The juvenile variety is a rare entity, accounting for 5% of GCT, and usually occurs in premenarchal women and under 30 years of age. Two cases are presented of women under 30 years old with a diagnosis of juvenile granulosa cell tumour. The patient in Case no. 1 presented with a tumour of 20 cm in the left iliac fossa, extending to upper quadrant of the same side. She underwent exploratory laparotomy with left salpingo-oophorectomy and an intra-operative study of the tumour. The patient in Case no. 2 received outpatient care, with our institution just performing a close monitoring. One year after oncological follow up, she obtained a healthy, live baby, without complications. It is concluded that the GCT remain a rare entity. In patients of childbearing age, conservative surgery such as unilateral oophorectomy can be performed, prior to excluding any extension outside the ovary and endometrial cancer. Survival in these patients is excellent, as most are in early stages.

© 2016 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 90% de los tumores malignos de ovario son de origen epitelial, un 5-6% provienen de los cordones sexuales/estromales y 2-3% de las células germinales¹. Son un grupo heterogéneo de neoplasias compuestas de células derivadas de los cordones sexuales (células de Sertoli y de la granulosa), del estroma gonadal especializado (células de Leydig y de la teca) y fibroblastos². Los tumores de la célula de la granulosa (TCG) comprenden del 2 al 5% de los tumores malignos de ovario y del 20 a 30% muestran características clínicas e histopatológicas de malignidad. Se reporta una incidencia de 0.5 a 1.6 casos/100,000 mujeres al año^{3,4}. De acuerdo con sus características clínicas e histológicas, se dividen en TCG del adulto (TCGA) y juvenil (TCGJ)⁵. Los TCGA son más comunes y usualmente se observan en mujeres peri y posmenopáusicas, con un pico de incidencia a los 50-55 años de edad. Los TCGJ son tumores raros, representan el 5% de todos los TCG y usualmente ocurre en mujeres premenárrquicas y menores de 30 años⁶. Debido a que es frecuentemente observado en pacientes premenárrquicas, se puede asociar con pubertad precoz, secreción vaginal, hemorragia uterina, hipertrofia clitoriana y crecimiento de vello en pubis y axila⁷. En ocasiones, los TCGJ se relacionan con el síndrome de Potter (alteraciones congénitas múltiples), Ollier (encondromatosis múltiple) o síndrome de Maffucci (encondromatosis y hemangiomas)⁸.

Las pacientes con TCG pueden presentar dolor abdominal (30-50%), distensión abdominal secundaria a efecto de masa y eventos hormonales (41%) como menstruaciones irregulares, sangrado intermenstrual, sangrado posmenopáusico y amenorrea⁹.

Los niveles de inhibina B y/o sustancia inhibitoria mulleriana parecen ser marcadores confiables para la detección temprana de enfermedad residual o recurrente. Las mediciones de los marcadores antes mencionados son útiles en la monitorización de pacientes con TCG después del

tratamiento, pero deben de interpretarse junto con la clínica y hallazgos radiológicos¹⁰⁻¹⁴. El tratamiento tradicional en pacientes con deseo de preservar la fertilidad es la escisión completa del tumor con salpingooforectomía unilateral. La histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral está reservada para pacientes con fertilidad satisfecha, seguido de quimioterapia o radioterapia de ser necesario^{15,16}.

Reporte de caso**Caso n.º 1**

Se trata de paciente femenino, de 20 años de edad, originaria de Puebla, soltera, con diagnóstico de asma bronquial desde la infancia (tratada con esteroides y fexofenadina), alérgica al polen. Antecedente de hermana con Ca renal. Refiere menarca a los 13 años, actividad sexual nula, eumenorreica, FUM: 23.11.10. Acude a valoración médica por presentar aumento del perímetro abdominal de 6 meses de evolución con acentuación en los 2 meses previos a su ingreso. Niega pérdida de peso, fiebre o alteraciones menstruales. En la exploración física con presencia de tumor de 20 cm a nivel de fosa iliaca izquierda, con extensión al hipocondrio izquierdo, móvil, de superficie lisa, doloroso a la palpación. Paraclínicos con leucocitos de $6.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$; neutrófilos de $4.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$; hemoglobina de 14.5 g/dl; hematocrito 43.9%; plaquetas $210,000/\text{m}^3$; glucosa 98 mg/dl; urea 25.2 ng/dl; creatinina 0.8 mg/dl; TPT 23.3 s; Tp 11.1 s; AFP 0.76 ng/ml; Ca 125 84 UI/ml; HGC Fracción Beta 0 mUI/ml. Tele de tórax sin datos patológicos. Ultrasonido pélvico con reporte masa anecoica con múltiples tabiques delgados en su interior, con extensión a ángulo hepático, esplénico y epigastrio, concluyendo cistoadenoma gigante de ovario izquierdo. La paciente fue sometida a laparotomía exploradora, salpingooforectomía izquierda y estudio



Figura 1 La paciente fue sometida a laparotomía exploradora, salpingooforectomía izquierda y estudio transoperatorio (ETO).



Figura 2 Lesión quística de ovario izquierdo de superficie lisa, color nacarado, con un volumen aproximado de 9 l.

transoperatorio (ETO) (fig. 1). Como hallazgos quirúrgicos la presencia lesión quística de ovario izquierdo de superficie lisa, color nacarado con un volumen aproximado de 9 l, no se identificó líquido libre en cavidad, anexo derecho íntegro (fig. 2). Se obtuvo resultado de ETO reportando tumor de células de la granulosa. El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, producto de salpingooforectomía izquierda, describió una neoplasia de los cordones sexuales gonadales. Dicha neoplasia está tapizada por varias capas de células que presentan núcleo con atipia leve y citoplasma finamente vacuolado, clasificándose como tumor de células de la granulosa juvenil (fig. 3). La paciente inició la vía oral a las 24 h del postoperatorio y fue egresada al segundo día sin complicaciones.

Caso n.º 2

Se trata de paciente femenino de 20 años de edad, originaria de Puebla, casada, con tabaquismo y alcoholismo social, antecedentes oncológicos negados, menarca a los 13 años, ciclos irregulares, IVSA 19 años, nuligesta, citología

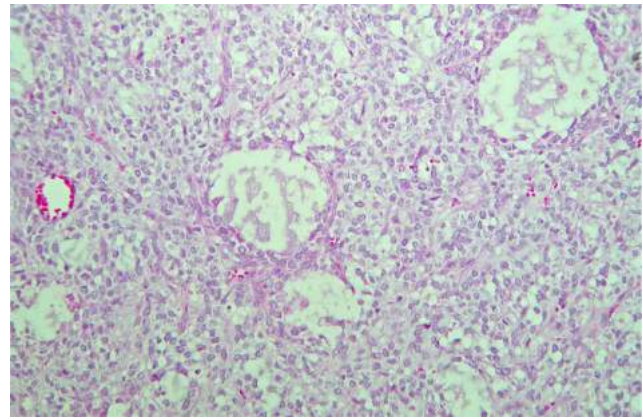


Figura 3 Neoplasia con aspecto quístico tapizada por varias capas de células que presentan núcleo redondo con atipia leve y citoplasma finamente vacuolado.

cervical en 2008 con resultado negativo a malignidad, FUM 13.01.09. Inicio de padecimiento en 2008, con sangrado transvaginal abundante, rojo rutilante, presentándose fuera del ciclo menstrual, motivo por el cual acude con facultativo iniciando protocolo. Cuenta con reporte ultrasonográfico (endovaginal) de tumor en ovario izquierdo de 8.4 cm, TAC de pelvis describiendo lesión nodular de 77 mm, sin presencia de ascitis. Marcadores tumorales negativos (Ca 125 y HGC FB). Se decide tratamiento quirúrgico en medio privado realizándose salpingooforectomía izquierda con reporte histopatológico de tumor de células de la granulosa (lesión de 12 x 7 x 6 cm). Posteriormente, fue enviada al servicio de Oncología de nuestra unidad, donde se realiza revisión de laminillas confirmando diagnóstico, se descarta actividad tumoral por clínica y estudios de extensión (TAC, tele de tórax) y permanece bajo vigilancia estrecha por deseo de preservar la fertilidad. La paciente logra embarazo un año posterior a inicio de seguimiento; obteniéndose producto único vivo sano, sin complicaciones.

Discusión

Los tumores de la célula de la granulosa son muy raros, comprenden del 2 al 5% de los tumores de ovario y del 20 al 30% muestran características clínicas e histopatológicas de malignidad¹⁷. El dolor y el aumento del perímetro abdominal con o sin masa palpable son los hallazgos más frecuentes. El tamaño promedio al momento del diagnóstico es de 12 cm, generalmente constituido por un componente sólido así como áreas necróticas y/o quísticas de contenido serosanguinolento o gelatinoso. La enfermedad bilateral se identifica solo en el 3% de los casos¹⁸. Mediante el ultrasonido, los tumores de la célula de la granulosa se han descrito como masas ecogénicas o quistes septados. Con el uso de Doppler pulsado se evalúa la vascularidad del tumor anexial. En la TAC, estos tumores se han reportado como masas sólidas heterogéneas con baja atenuación. Mediante la RM, estos tumores generalmente se describen como masas sólidas, con una cantidad variable de componente quístico, con énfasis en la caracterización de la señal de los componentes hemorrágicos intraquísticos, en T1. Las imágenes mostradas en T2 tienen una característica distintiva: apariencia

«tipo esponja» con una señal intermedia sólida intensa con innumerables quistes¹⁹. De acuerdo con la FIGO, la mayoría de los TCGJ son unilaterales, encapsulados, con un estadio IA, IB o IC. Respecto al tratamiento, la salpingooforectomía u ooforectomía unilateral tienen utilidad, con un pronóstico bastante bueno. En etapas avanzadas, se deben de realizar omentectomía total, resección de lesiones metastásicas y superficies peritoneales, ooforectomía unilateral o bilateral o salpingooforectomía con/sin histerectomía, así como la disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos. Se ha determinado que más del 90% de las pacientes con enfermedad diagnosticada en estadio I y tratados solamente con cirugía sobreviven²⁰. En general, la quimioterapia se recomienda para pacientes con enfermedad residual, alto riesgo de recurrencia (rotura del tumor, estadio IC o mayor, tumor pobremente diferenciado o tumor con diámetro mayor de 100 a 150 mm) o recurrencia actual²¹. Los factores pronósticos de los TCG incluyen el estadio de la enfermedad, la edad de la paciente en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de enfermedad residual después de la cirugía inicial. El estadio es universalmente aceptado como un factor pronóstico importante²²⁻²⁵.

Conclusión

Los TCG son neoplasias poco frecuentes, los grupos etarios afectados corresponden a mujeres peri o posmenopáusicas y mujeres adolescentes o menores de 30 años. Este último puede manifestarse con signos y síntomas relacionados con hiperestrogenismo y presencia o no de masa palpable. En pacientes en edad reproductiva se puede realizar una cirugía conservadora como anexectomía unilateral, siempre que no exista extensión fuera del ovario y se excluya cáncer endometrial. La supervivencia en estas pacientes es excelente, ya que la mayoría se encuentra en estadios tempranos. En este caso, presentamos 2 casos de pacientes con TCGJ con presentación clínica distinta; una atendida en nuestra institución y otra fuera de ella. Debido a que ambas pacientes referían deseo de embarazo, se les dio manejo conservador, con salpingooforectomía y vigilancia oncológica estrecha. Solo una de las pacientes ha logrado embarazarse hasta ahora.

Financiamiento

El artículo fue financiado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay apoyo financiero o relación que pueda representar algún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradezco a los coautores de este artículo por su infinita paciencia y gran motivación para seguir con este proyecto.

Referencias

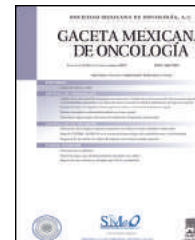
1. Farghaly Samir A. Advances in diagnosis and management of ovarian cancer. Ed. illustrated. New York, USA: Springer Science and Business Media; 2013. p. 1.
2. Deavers M, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silva E. Ovarian sex-cord-stroma tumors: An immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol*. 2003;16:584-90.
3. Horta M, Margarida T. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21:277-86.
4. Vijaykumar D, Michelle A, Indu R, Keechilat P. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: A review. *Indian J Surg Oncol*. 2013;4:37-47.
5. Kenji N, Ryuichiro Y, Sakae M, Yoshio Y, Nozomi N, Takuji T. Androgenic adult granulosa cell tumor with secondary amenorrhea and elevated luteinizing hormone. *Pathol Discov*. 2013;1:9. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-7896-1-9>
6. Sang Hoon K. A clinicopathologic study of ovarian granulosa cell tumor. *J WOMENS MED*. 2010;3.
7. Jaimes G, Hernández P, Sadovinski P, Palomo C, Juárez V, Cortés S. Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci. *GAMO*. 2013;12:196-200.
8. Alper K, Tolga T, Işın Ü, et al. Juvenile granulosa cell ovarian tumor: Clinicopathological evaluation of ten patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:32-4.
9. Padilla A, Martínez N, Kuttathara A, Serrano A. Tumor de células de la granulosa. Factores de pronóstico adverso en un tumor infrecuente del ovario. *An Med (Mex)*. 2009;54:109-13.
10. Adhikari RC, Jha A, Shayami G. Granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological study of six cases. *J Pathol Nepal*. 2011;1:96-9.
11. Palacios A, León H, Ramírez R, Carrasquel V, Echávez del R, Hernández A. Tumores de ovario de la granulosa. Informe de casos y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum*. 2014;28:222-8.
12. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, et al. Ovarian granulosa cell tumors: A retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2013;11:142.
13. Outwater E, Wagner B, Mannion C, McLarney J, Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*. 1998;18:1523-46.
14. Sang Hoon K. A clinicopathologic study of ovarian granulosa cell tumor. *J Womens Med*. 2010;3.
15. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19. <http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a702d1>
16. Zhao S, Zhanyong B, David JV. Adult type granulosa cell tumor in adult testis: Report of a case and review of the literature. *Rare Tumors*. 2011;3:e37. <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2011.e37>
17. Vani BR, Geethamala K, Geetha RL, Srinivasa MV. Granulosa cell tumor of ovary: A clinicopathological study of four cases with brief review of literature. *J Mid-life Health*. 2014;5:135-8.
18. Ryosuke T, Yoshihito Y, Takeshi Y, et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2012;10:185.
19. Ortega R, Pérez M, Martínez M, Serrano O, Cantú de L. Recurrencia tardía del tumor de células de la granulosa: presentación de un caso. *Gac Med Mex*. 2012;148:302-6.
20. Sheung F, Yung L, Shu H, et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: Spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR*. 1999;172:1227-33.
21. Recep B, Afsin R, Ahmet S, Ibrahim S, Cuneyt Y. Advanced stage ovarian juvenile granulosa cell tumor causing acute abdomen: A case report. *Arch Iran Med*. 2014;17:645-8.

22. Tamura, Yokoyama Y, Yanagita T, et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2012;10:185.
23. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer*. 2013;109:29–34.
24. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res*. 2004;24:1223–9.
25. Khosla D, Dimri K, Pandey AK, Mahajan R, Trehan R. Ovarian granulosa cell tumor: Clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. *North Am J Med Sci*. 2014;6:133–8.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Leucemia mieloide aguda con afectación neurológica y mamaria durante el embarazo. Reporte de un caso



Mercedes del Pilar Álvarez-Goris^{a,*}, Juan Carlos Fuentes-Cobos^b,
Nidia Carolina Espinosa Maldonado^c, Ricardo Sánchez Zamora^a,
Angélica Ariadna Torres Aguilar^a, Ángel Augusto Pérez Calatayud^d
y Jesús Carlos Briones Garduño^a

^a Alta Especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», México D.F., México

^b Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», México D.F., México

^c Servicio Materno Fetal, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», México D.F., México

^d Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva, Veracruz, México

Recibido el 10 de diciembre de 2015; aceptado el 11 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide
aguda;
Complicaciones
obstétricas;
Muerte materna

Resumen La leucemia en el embarazo es rara. Se diagnostica solo en uno de cada 75,000 a 100,000 casos, y 2/3 son de variedad mieloide. Estas neoplasias se caracterizan por una progresión clínica rápida y son potencialmente fatales si no son tratadas con celeridad. No hay un tratamiento estándar, y al establecer el diagnóstico la quimioterapia debe aplicarse inmediatamente para salvaguardar la vida de la madre, y aunque hay reportes aislados de su uso a partir del segundo trimestre con buenos resultados, en el primer trimestre se asocia a severos efectos adversos en el producto, lo que constituye un gran dilema terapéutico. La paciente requerirá un manejo interdisciplinario por hematología, obstetricia, oncología y terapia, pero sobre todo requerirá ser informada sobre la importancia en el tiempo de inicio de la quimioterapia y los riesgos inherentes al embarazo y los riesgos de decidir no interrumpirlo. La información sobre el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en el embarazo es limitada en la literatura universal.

© 2016 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. Unidad de Terapia Intensiva Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Eje 2A Sur (Dr. Balmis) 148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726 México D.F.

Correo electrónico: goris14@hotmail.com (M.d.P. Álvarez-Goris).

KEYWORDS

Acute myeloid leukaemia;
Obstetrics complications;
Maternal death

Acute myeloid leukaemia with neurological and breast involvement during pregnancy. Case report

Abstract The diagnosis of leukaemia is very rare during pregnancy, with a prevalence of 1:75,000 to 100,000 pregnant women. Around two-thirds are myeloid type, and it is characterised by a fast and lethal progression without early treatment. After early diagnosis, the chemotherapy should be established immediately to ensure the life of the mother. Although there are a few cases reports of good outcomes in second trimester, there are many adverse effects in the foetus in first trimester, making it a huge therapeutic dilemma. The patient will require interdisciplinary management, including haematology, obstetrics, and oncology. In particular they will also need to be informed about the importance in the timing of early chemotherapy and the inherent risks in pregnancy, as well as the risks of deciding not to interrupt it. The information on the diagnosis and treatment of acute myeloid leukaemia in pregnancy is limited in world literature.

© 2016 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 verdadera incidencia de leucemia en el embarazo no es bien conocida; se cree que es alrededor de uno de cada 75,000 a 100,000 embarazos, y de estos, 2/3 son de variedad mieloide. Aunque su prevalencia es alrededor de los 66 años de edad, puede presentarse en mujeres en edad fértil, y cuando se manifiesta en mujeres embarazadas su diagnóstico normalmente tiene lugar durante los últimos trimestres¹⁻³.

Estas neoplasias se caracterizan por una progresión clínica rápida y son potencialmente fatales si no son tratadas con rapidez¹⁻³. Mientras más temprano sea el embarazo en el momento del diagnóstico, mayor es el riesgo para el binomio. La paciente requerirá un manejo multidisciplinario por hematología, obstetricia, oncología y terapia, pero sobre todo requerirá ser informada sobre los riesgos inherentes al embarazo y los riesgos de decidir continuar con él, así como la importancia en el tiempo de inicio de la quimioterapia, ya que la patología tiene una evolución agresiva y veloz¹⁻⁴.

La terminación electiva del embarazo se considera más segura para la madre, ya que puede ser más estrechamente controlado, en comparación a tomar el riesgo de un aborto espontáneo, que tiene altas posibilidades de complicarse

debido a la trombocitopenia y la falla en la coagulación; la interrupción farmacológica será siempre preferible a la quirúrgica⁴.

La información sobre el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en el embarazo es limitada en la literatura universal, por lo que, dada su baja incidencia, lo poco común de su presentación clínica y como contribución al escaso número de casos descritos en la literatura nacional, presentamos el caso de un embarazo de primer trimestre complicado por leucemia mieloide aguda y la descripción del abordaje multidisciplinario llevado a cabo.

Caso clínico

Paciente de 26 años de edad quien inicia 3 meses antes de su internamiento con astenia, adinamia, hiporexia y ataque al estado general, con disminución de 8 kg de peso en 2 meses, con diaforesis profusa nocturna y con aparición de lesión nodular supraclavicular dolorosa (fig. 1), Acude a valoración por agregarse dolor ardoroso en tórax y mamas, con predominio en mama izquierda y que se irradia a región axilar y dorsal, con intensidad 10/10 y aumento unilateral del volumen mamario (fig. 2). Es valorada por un médico



Figura 1 Lesión nodular supraclavicular dolorosa por afectación leucémica ganglionar.



Figura 2 Infiltración del parénquima mamario por células leucémicas.

externo, quien realiza biometría hemática con pancitopenia, por lo cual es enviada a tercer nivel. Se interna en la unidad de cuidados críticos obstétricos con diagnóstico de embarazo de 18 semanas por ultrasonido y pancitopenia en estudio. Se realiza ultrasonido obstétrico por parte del servicio de materno fetal, reportando embarazo de 20.2 semanas de gestación, con peso de 373 g, líquido amniótico 3.2 cc (oligohidramnios) y placenta fúndica posterior grado 1. El servicio de hematología realiza panel viral e inmunológico, el cual se reporta negativo para hepatitis A y B, citomegalovirus, tétanos y herpes.

Se inicia tratamiento con transfusión de hemocomponentes seriada y filgastrim. Las mamas son valoradas por el servicio de oncología con ultrasonido, que reporta ambas mamas con tejido glandular abundante y cambios leves por condición fibroquística bilateral; se observan adenomegalias de tipo inflamatorio en la región axilar bilateral, con datos de probable celulitis en el cuadrante interno de la mama izquierda, y se cataloga como un BIRADS 3. Se realiza biopsia de hueso, que reporta médula ósea normocelular y sin megacariocitos, con infiltración masiva por mielomonoblastos tipo M4 y depresión severa del resto de las series; la imagen corresponde a leucemia aguda tipo mielomonoblástica tipo 4. Se considera que las lesiones en mama son causadas por infiltración de células mielomonoblásticas, sin descartar proceso infeccioso agregado. Se presenta el caso en el comité de materno fetal, con la conclusión de inducir el parto ya que el pronóstico es pobre para el producto. El procedimiento de inducto-conducción se inicia con análogos de prostaglandinas, resolviéndose por parto vaginal con revisión instrumentada de cavidad por retención de restos. Se inicia fase de inducción de quimioterapia. Durante el internamiento presenta déficit neurológico, caracterizado por pérdida progresiva de sensibilidad y movilidad de las extremidades inferiores, que concluye en paraplejía con déficit sensitivo desde T4 e incontinencia urinaria. Se le realiza velocidades de conducción, con estudio electrofisiológico anormal; las alteraciones encontradas son indicativas de bloqueo de la conducción de cordones posteriores distales a T3 con compromiso de segmentos proximales por ausencia de ondas derechas, así como disminución en la frecuencia de provocación al estímulo izquierdo. Se realiza punción lumbar, la cual descarta infiltración por leucemia aguda mieloides a sistema nervioso central. Se realiza resonancia magnética de urgencia (fig. 3) con lesiones medulares localizadas en ambas regiones paravertebrales, cuyo comportamiento es isointenso al cordón espinal en secuencia T1, T2 y STR, todas en situación extramedular en el lado izquierdo de D4 hasta D6, invadiendo forámenes neurales y ejerciendo efecto de masa con desplazamiento y compresión de la médula espinal en sentido contralateral, así como intenso edema de cordón espinal; lesiones similares en D6 y D8 de la región paravertebral derecha (fig. 4). D8 y D9 de la región paravertebral izquierda se extienden en sentido ventral para fusionarse en una masa tumoral única que se sitúa en la superficie ventral de los cuerpos vertebrales de D6 a D9, con posibilidad diagnóstica de schwannoma o neurofibroma. Se programa para biopsia de lesión tumoral, la cual debe diferirse por fiebre y coagulopatía, por lo que se inicia transfusión de hemocomponentes. A los 2 días la paciente presenta evento cerebral vascular probablemente isquémico, que requiere manejo avanzado de la vía aérea.



Figura 3 Resonancia magnética, corte sagital: tumoración dorsal.

Veinticuatro horas después presenta paro cardiorrespiratorio que no cede a maniobras avanzadas de resucitación, declarándose defunción.

Discusión

La leucemia mieloblástica aguda representa el 3.2% de todos los cánceres en el embarazo⁵.

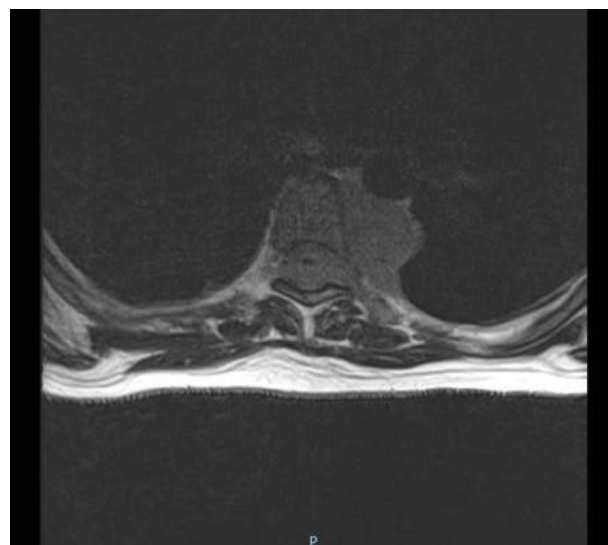


Figura 4 Tumoración lateral que ejerce efecto da masa con desplazamiento y compresión de la médula espinal.

Se caracteriza por un rápido crecimiento de células leucémicas inmaduras y expresión de antígenos⁶. Es un raro y funesto hallazgo, y su diagnóstico en el embarazo es difícil, ya que el hallazgo de anemia y trombocitopenia son comunes, pueden ser multifactoriales y requieren una sospecha mayor, muchas veces iniciada por recuento anormal eritrocitario o cambios formes en los componentes sanguíneos; la aparición de neutropenia es más rara durante el embarazo. Este hallazgo, o la aparición de pancitopenia causada por la sustitución de la médula ósea por células leucémicas, muchas veces son la causa de un estudio más profundo^{2,4}. Cuando las células leucémicas invaden la médula ósea pueden llegar al torrente sanguíneo y propagarse a otros lugares del organismo. Las manifestaciones cutáneas de la leucemia pueden ser simultáneas hasta en un 38% al diagnóstico hematológico, y un 57% son posteriores a este^{7,8}. Pueden manifestarse como una masa tumoral extramedular compuesta por células inmaduras de series mieloides, conocida como sarcoma granulocítico (mieloblastoma, tumor mieloide extramedular, cloroma o sarcoma monocítico) asociado en un 2 a 8% a los subtipos de M0 a M5⁸⁻¹¹. La infiltración del parénquima mamario por células leucémicas es muy rara, y puede encontrarse en 3 situaciones: al inicio de la enfermedad, durante la recaída y en pacientes que han recibido radioterapia^{11,12}. En algunas pacientes con involucramiento del sistema nervioso central pueden encontrarse masas dependientes de la duramadre, y en aquellos con actividad leucémica, grandes zonas de infiltración leucémica a la médula ósea¹¹, razón por la cual a nuestra paciente se le realizó estudio de líquido cefalorraquídeo para descartar afectación a este nivel. El pronóstico de la paciente con el hallazgo de involucro a nivel linfático y mamario es malo, y la sobrevida promedio reportada en la literatura a 2 años es del 6% (figs. 1 y 2)¹¹. Los criterios diagnósticos son los mismos tanto en el embarazo como en las mujeres no gestantes. Estos están definidos por la clasificación de neoplasias mieloides de la OMS¹³. Cuando el diagnóstico de leucemia es sospechado, se deben realizar un análisis de sangre periférica y una biopsia de médula ósea que incluya morfología (más del 20% de blastos) y realizar estudios citogenéticos, inmunofenotípicos, inmunohistoquímicos y estudios de biología molecular para permitir la tipificación y las características del pronóstico^{4,13}. Desde los años setenta las leucemias mieloides pueden subdividirse de acuerdo a la clasificación francesa-americana-británica (FAB) de la leucemia mieloide aguda, que divide las leucemias en subtipos del M0 al M7 según el tipo de célula de la cual se ha desarrollado y según cuán maduras sean las células. Esto se basa principalmente en la apariencia de las células leucémicas en el microscopio después de una tinción de rutina (los subtipos del M0 al M5 comienzan en formas inmaduras de glóbulos blancos, la M6 en formas muy inmaduras de glóbulos rojos, y el M7 se inicia en formas inmaduras de células que producen plaquetas) (tabla 1). Cuando la leucemia coincide con el embarazo, hay un aumento de la incidencia de aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, retardo del crecimiento intrauterino, trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro y lactantes de bajo peso al nacer^{4,7,14}. Sumado a esto, el uso de quimioterapia puede causar defectos en el desarrollo fetal, dependiendo de la etapa en la cual se administre. En el caso de nuestra paciente coincide con el periodo fetal (8-38 semanas de gestación), en

Tabla 1 Clasificación francesa-americana-británica (FAB) de la leucemia mieloide aguda

Subtipo FAB	Nombre
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4 eos	Leucemia mieloblástica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monolítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

el cual el crecimiento y la diferenciación del tracto gastrointestinal y renal, así como de la corteza cerebral, continúan siendo susceptibles a la toxicidad inducida por quimioterapia, por lo cual la quimioterapia se asocia a abortos, muerte fetal y malformaciones congénitas hasta en un 20%^{15,16}. Debido a este impacto desfavorable en el pronóstico fetal y a las complicaciones asociadas al tratamiento en embarazos tempranos, es razonable considerar la interrupción electiva del embarazo cuando el diagnóstico se hace en el primer trimestre (nivel de evidencia 2C). Es preferible la inducción farmacológica del aborto para tener un control más estrecho del estado plaquetario y de la coagulación en condiciones electivas, lo cual no puede ser valorado en abortos de libre evolución. E incluso si hay un estrecho control de la homeostasia, puede lograrse la terminación por medio de intervención quirúrgica⁴. En resumen, cuando el diagnóstico se realiza en el primer trimestre la paciente debe ser aconsejada y advertida para considerar la terminación del embarazo. En el segundo y tercer trimestre la inducción de quimioterapia con daunorubicina y citarabina puede ser introducida con regular conservación del desarrollo de anomalías congénitas y monitorización de la función cardíaca fetal¹⁶. El tratamiento de la leucemia mieloide aguda está dividida en fase de inducción y fase de posremisión (consolidación). El objetivo de la quimioterapia de inducción es producir una reducción importante en la carga leucémica y restaurar la hematopoyesis normal, en pacientes menores de 60 años (como en nuestro caso) el régimen está basado en daunorubicina y citarabina¹⁷. En el caso presentado nuestra paciente también recibió filgastrim, por la presencia de neutropenia febril, y hemoconcentrados seriados para corregir la coagulopatía secundaria. Sin embargo, debido al estadio avanzado de la enfermedad, la afectación multisistémica y su evolución rápida tuvimos un mal pronóstico a pesar de la atención pronta y multidisciplinaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

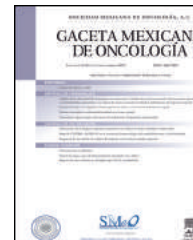
1. Thomas X. Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol*. 2015;95:124-36.

2. Avivi I, Brenner B. Management of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Future Oncol.* 2014;10:1407–15.
3. Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:277–91.
4. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;170:487–95.
5. Cohen JB1, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:556–66.
6. Tzoran I, Rebibo-Sabbah A, Brenner B, et al. Disease dynamics in patients with acute myeloid leukemia. New biomarkers. *Exp Hematol.* 2015;43:936–43.
7. Fernandez FC, Pérez-Prieto B, Arguelles-Álvarez S, et al. Leucemia aguda mieloblástica en gestante de 28 semanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2008;35:184–6.
8. Fernández-Guarino M, Blanchard Rodríguez MJ, García-Cosío M, et al. Tumoración indurada y asintomática de tres semanas de evolución en paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Clin Esp.* 2007;207:307–9.
9. Murakami Y, Nagae S, Matsuiishi E, et al. case of CD56+ cutaneous aleukemic granulocytic sarcoma with myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;143:587–90.
10. Sun NCJ, Ellis R. Granulocytic sarcoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1980;116:800–2.
11. Carrillo-Esper R, Estevez-Sanchez P, Muciño Bermejof J. Sarcoma granulocítico en una paciente con leucemia mieloide crónica. *Rev Fac Med UNAM.* 2012;55:22–8.
12. Rodríguez I, Vicente F, Córdoba A, et al. Manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda en la mama. Descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25:125–9.
13. Vardiman JW1, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937–51.
14. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27:667–77.
15. Amant F. Safety of chemotherapy in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10:258–9.
16. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood.* 2014;123:974–84.
17. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2015;49:48–68.



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

www.elsevier.es/gamo



CARTA AL EDITOR

Guías de práctica clínica en oncología



Clinical practice guidelines in oncology

Sr. Editor:

En la edición de noviembre-diciembre del 2015, Mayorga Butrón et al.¹ realizan una revisión de las guías de práctica clínica (GPC). Al respecto proponemos 2 consideraciones:

En general, las GPC requieren ser reevaluadas y actualizadas en un periodo de 2 a 3 años después de su publicación^{2,3}, y más aún si existen cambios en la evidencia sobre beneficios, riesgos y disponibilidad de las intervenciones, pronóstico esperado, recursos disponibles, etc.⁴. En tal sentido, consideramos que las GPC representan un desafío mayor en oncología por la imperiosa necesidad de mejorar la calidad de vida del paciente, basada en la mejor evidencia disponible y por el gran impacto en la salud pública e individual que esto significa. Los grandes vacíos de conocimiento y la velocidad de generación de evidencias para el diagnóstico y el manejo de la patología oncológica, así como la necesidad de nuevos tratamientos, demandan, de manera ineludible, un menor tiempo de vigencia de las GPC en oncología y, por lo tanto, una actualización más frecuente.

Otro aspecto importante es la necesidad de considerar criterios que garanticen mayor accesibilidad (disponibilidad, aplicabilidad, financiamiento, costos, etc.) y cobertura de la atención de pacientes con riesgo o patología oncológica; de manera que los diagnósticos y tratamientos sean universales, facilitando de esta manera los procesos de adaptación o adopción de GPC en oncología, en especial en los países en desarrollo, donde aún existen limitaciones para la prevención y control del cáncer. Consideramos que los estudios de calidad de vida y supervivencia son fundamentales, más allá de los límites de lo estadísticamente significativo, para definir el nivel de recomendación, y su exacta relevancia en el manejo de la patología oncológica.

En resumen, una GPC en oncología debe considerar: por un lado, la vigencia de los tratamientos y, por otro, los criterios que mejoren la accesibilidad y la cobertura del diagnóstico y el tratamiento, con la finalidad de mejorar su aplicación, implementación y adherencia.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Mayorga Butrón JL, Velasco Hidalgo L, Ochoa-Carrillo FJ. Guías de práctica clínica basadas en evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. Gac Mex Oncol. 2015;14:329-34.
2. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. Ann Intern Med. 2007;147:224-33.
3. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: How quickly do guidelines become outdated? JAMA. 2001;286:1461-7.
4. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? BMJ. 2001;323:155-7.

Jose Galvez-Olortegui^{a,b,c,d,*}, Juan Astigueta-Perez^{a,e,f}, Milagros Abad-Licham^{a,f}, Tomas Galvez-Olortegui^{a,d} y Yudy Condor-Rojas^{a,e}

^a Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú

^b Guidelines International Network (G-I-N), Perthshire, Escocia

^c G.A.C. N.º 116-Centro Médico 32.ª Brigada de Infantería, Ejército del Perú, Trujillo, Perú

^d Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

^e Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

^f Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo, Perú

* Autor para correspondencia. Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute. Mz. G Lt. 22 Urb. Vista Hermosa, Trujillo, Perú. Teléfono fijo: +51-44-626855, celular: +51-985079008.

Correo electrónico: jgalvezo@scientiaceri.com (J. Galvez-Olortegui).

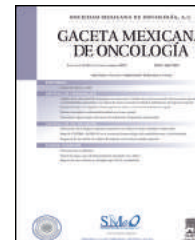
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.011>

1665-9201/© 2016 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/>).



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

www.elsevier.es/gamo



CARTA AL EDITOR

Respuesta a «Guías de práctica clínica en oncología»



Answer to "Clinical practice guidelines in oncology"

Sr. Editor:

Nos da gusto saber el interés que originó el artículo de revisión sobre el desarrollo e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia (GPC). Consideramos que es primordial abrir la discusión sobre la relevancia de generar documentos confiables que brinden recomendaciones sobre el diagnóstico, el pronóstico y el manejo terapéutico, entre otros aspectos clínicos, dirigidos a todos los tomadores de decisiones clínicas. El rigor metodológico basado en revisiones sistemáticas de la literatura y el involucrar a un amplio sector de tomadores de decisiones interesados en el tema son aspectos fundamentales para lograr la confianza de los usuarios y facilitar su adopción¹. En todo el mundo se ha invertido una gran cantidad de recursos humanos y materiales en el desarrollo y la implementación de GPC.

Estamos de acuerdo con los autores Galvez-Olortegui et al. en la importancia de mantener actualizadas las GPC para que las recomendaciones se mantengan vigentes y, además, puedan ser evaluadas nuevas tecnologías en salud de reciente incorporación al manejo de las distintas patologías. La velocidad en la generación de evidencia científica en oncología es particularmente alta y, por ende, hay que mantener las GPC actualizadas de acuerdo con los avances detectados por el grupo de expertos clínicos que forman parte del desarrollo de las mismas.

Las GPC intentan cerrar la brecha entre ese conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas, por lo que es muy importante producirlas, pero también es muy importante

considerar la estrategia de disseminación, de implementación y de medición del impacto en los pacientes en el momento de aplicar sus recomendaciones. En la medida en que los tomadores de decisión en el sentido más amplio consideren las recomendaciones clínicas basadas en evidencia en sus actividades cotidianas, y nos referimos a los desarrolladores de políticas públicas, los administradores de hospitales, médicos, paciente y sus cuidadores, se logrará un mejor acceso a métodos diagnósticos más precisos y a terapéuticas más costo útiles que ayuden a elevar la calidad de la atención médica. Esto, sin duda, ayudará a conseguir en nuestros pacientes una mejor calidad de vida.

Referencias

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC: The National Academies Press; 2011.

José Luis Mayorga-Butrón^{a,b,*}, Liliana Velasco-Hidalgo^{b,c} y Francisco Ochoa-Carrillo^d

^a Steering Committee, Guidelines International Network Norteamérica, Nueva York, EUA

^b Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

^c Cochrane México, rama del Grupo Iberoamericano Cochrane, Ciudad de México, México

^d Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700C, Col. Insurgentes, Cuicuilco. Ciudad de México, CP 04530. Teléfono: 55-10840900, ext. 1266.

Correo electrónico:

jose.luis.mayorga@oidosnarizygarganta.com.mx

(J.L. Mayorga-Butrón).