

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, NÚM. 3, MAYO-JUNIO 2016

ISSN: 1665-9201

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

EDITORIAL

Día Mundial Sin Tabaco 2016: «Prepárate para el empaquetado neutro»

ARTÍCULOS ORIGINALES

HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado

Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa

Validación del test Meaning in Life Scale (MILS) modificado para evaluar la dimensión espiritual en población chilena y latinoamericana con cáncer en cuidados paliativos

Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante

Gefitinib concurrente con quimiorradiación en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado

Consejo genético oncológico: las aplicaciones de la Psicooncología

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer

Aspectos bioéticos ante la selección de residentes conforme al perfil de personalidad para subespecialidad oncológica

CASOS CLÍNICOS

Cáncer renal metastásico, respuesta histopatológica completa posterior a sunitinib

Tumor de Leydig simulando una neoplasia germinal

Mieloma múltiple con osteoesclerosis difusa: reporte de caso

Melanoma nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso

Tumor escapular: presentación inusual de metástasis en un carcinoma de parótida. Reporte de un caso



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. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

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

- World No Tobacco Day 2016: «Get ready for plain packaging» 105
Francisco Javier Ochoa Carrillo

ORIGINAL ARTICLES

- HER-2/neu in locally advanced breast cancer 108
Karla Malinalli Quevedo Gutiérrez et al.
- Prevalence of arthralgia and myalgia in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors 116
Eduardo Téllez Bernal et al.
- Validation of Meaning in Life Scale modified to evaluate the spiritual dimension in a Chilean and Latin-American cancer population on palliative care 121
Guido Schiappacasse Cocio et al.
- Prognostic impact of complete pathological response and lymph node status in patients with advanced breast cancer treated with high-dose neoadjuvant epirubicin 128
Nicolás Ramírez-Torres et al.
- Gefitinib with concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer 138
Surendra Kumar Saini et al.

REVIEW ARTICLES

- Cancer genetic counselling: Psycho-oncology applications 145
Leivy Patricia González-Ramírez et al.
- Acute myeloid leukaemia. An overview of the molecular mechanisms of cancer 150
Francisco Alejandro Lagunas-Rangel
- Bioethical issues before the selection of resident under personality profile for medical oncology subspecialty 158
Humberto Bautista Rodríguez et al.

Contenido

EDITORIAL

- Día Mundial Sin Tabaco 2016: «Prepárate para el empaquetado neutro» 105
Francisco Javier Ochoa Carrillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado 108
Karla Malinalli Quevedo Gutiérrez et al.
- Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa 116
Eduardo Téllez Bernal et al.
- Validación del test Meaning in Life Scale (MILS) modificado para evaluar la dimensión espiritual en población chilena y latinoamericana con cáncer en cuidados paliativos 121
Guido Schiappacasse Cocio et al.
- Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirubicina neoadyuvante 128
Nicolás Ramírez-Torres et al.
- Gefitinib concurrente con quimiorradiación en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado 138
Surendra Kumar Saini et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Consejo genético oncológico: las aplicaciones de la Psicooncología 145
Leivy Patricia González-Ramírez et al.
- Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer 150
Francisco Alejandro Lagunas-Rangel
- Aspectos bioéticos ante la selección de residentes conforme al perfil de personalidad para subespecialidad oncológica 158
Humberto Bautista Rodríguez et al.

Contents

CLINICAL CASES

Metastatic renal cancer; histopathological complete response after sunitinib 168

Aarón Miguel Flores Aguilar et al.

Leydig tumour simulating a germ cell neoplasm 173

Brenda Gamboa-Acuña et al.

Multiple myeloma with diffuse osteosclerosis: A case report 177

Marco Antonio Josué Valdivieso-Herrera et al.

Nasomaxillary melanoma: A case report and literature review 181

Gustavo Sergio Moctezuma-Bravo et al.

Scapular tumour: An unusual presentation of metastases in parotid carcinoma: A case report 187

Caterin Arévalo et al.

Contenido

CASOS CLÍNICOS

Cáncer renal metastásico, respuesta histopatológica completa posterior a sunitinib 168

Aarón Miguel Flores Aguilar et al.

Tumor de Leydig simulando una neoplasia germinal 173

Brenda Gamboa-Acuña et al.

Mieloma múltiple con osteoesclerosis difusa: reporte de caso 177

Marco Antonio Josué Valdivieso-Herrera et al.

Melanoma nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso 181

Gustavo Sergio Moctezuma-Bravo et al.

Tumor escapular: presentación inusual de metástasis en un carcinoma de parótida. Reporte de un caso 187

Caterin Arévalo et al.



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

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

Día Mundial Sin Tabaco 2016: «Prepárate para el empaquetado neutro»



World No Tobacco Day 2016: «Get ready for plain packaging»

El consumo de tabaco tiene enormes y perniciosas ramificaciones.

Obstaculiza el desarrollo y agrava la pobreza.

El tabaco y la pobreza forman un círculo vicioso, ya que los pobres son quienes más fuman.

Sobrellevan las cargas económica y sanitaria que impone el consumo de tabaco. [...]

Ban Ki-moon

Secretario General de la ONU

El «Día Mundial sin Tabaco» conmemora la campaña mundial iniciada en 1987 por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para reducir el consumo de tabaco y con ello las muertes ocasionadas por este. Este día fue instituido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Naciones Unidas (organización a la cual pertenece la OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1988.

El propósito de esta celebración es concienciar a la población mundial sobre los efectos nocivos del consumo de tabaco, y promover la implementación de políticas públicas eficaces para disminuir su consumo. Anualmente fallecen aproximadamente 6.000.000 de personas en el mundo, a causa de las enfermedades derivadas directamente del consumo de tabaco; 600.000 de esas 6.000.000 de personas no son consumidores directos, sino que están en contacto permanente con el humo producido por el tabaco. La mayor causa de fallecimientos es el cáncer de pulmón, y cerca de un 80% del total de muertes ocasionadas por este, puede ser prevenido mediante la eliminación del consumo de tabaco. De allí radica la importancia no solo de la celebración del Día Mundial sin Tabaco, sino en general de la campaña liderada por la OMS para reducir su consumo. Este día se celebra cada 31 de mayo a nivel mundial.

Esta fecha es promovida actualmente por todos los países miembros de la ONU, la OMS y la OPS. El gobierno nacional de cada país destina recursos para realizar campañas permanentes de prevención y disminución del consumo de

tabaco. Estas campañas son encabezadas principalmente por el ministerio de salud (o el organismo homólogo) de cada país. Esta práctica tuvo una mayor acogida a partir de la entrada en vigor del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, el cual firmaron todos los países miembros de la organización en el año 2005. El Convenio Marco tiene como fin, el contribuir activamente a la reducción del consumo de tabaco e incluir el control del mismo en el programa de salud pública a nivel nacional, regional y mundial; queda convenido que las organizaciones de profesionales de la salud:

1. Alentarán y apoyarán a sus miembros a servir de modelos de conducta, no consumiendo tabaco y promoviendo una cultura sin tabaco.
2. Evaluarán y abordarán las pautas del consumo de tabaco, y las actitudes y el comportamiento antitabáquico de sus miembros mediante cuestionarios, y la introducción de políticas apropiadas.
3. Dispondrán que no se fume en los locales de sus organizaciones y en los actos que celebren, alentando la misma conducta entre sus miembros.
4. Incluirán la lucha antitabáquica en el orden del día de todos los congresos y conferencias en los que sea relevante, y relacionados con la salud.
5. Aconsejarán a sus miembros que de forma sistemática pregunten a sus pacientes acerca del consumo de tabaco y la exposición al humo de tabaco, utilizando métodos basados en la evidencia y buenas prácticas, los asesorarán sobre cómo dejar de fumar y realizarán un seguimiento apropiado de sus objetivos de abstinencia del tabaco.
6. Influirán en las instituciones de salud y los centros de educación para que se incluya la lucha antitabáquica en los programas de estudio de los profesionales de la salud, mediante la educación permanente y otros programas de formación.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.06.001>

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/>).

7. Participarán activamente en el Día Mundial sin Tabaco, celebrado el 31 de mayo de cada año.
8. No aceptarán ningún tipo de apoyo por parte de la industria tabacalera, financiero o de otra naturaleza, ni invertirán en la industria tabacalera, y alentarán a sus miembros a proceder de la misma forma.
9. Se asegurarán de que su organización formule una declaración o una política sobre conflicto de intereses respecto a la interacción con la industria tabacalera.
10. Prohibirán la venta o la promoción de productos de tabaco en sus locales, e incitarán a sus miembros a proceder de la misma forma.
11. Apoyarán activamente a los gobiernos en el proceso conducente a la firma, ratificación e implementación del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco.
12. Destinarán recursos financieros y/o de otra índole en la lucha antitabáquica, incluidos recursos destinados a la implementación de este código de prácticas.
13. Participarán en las actividades de la lucha antitabáquica organizadas por las redes profesionales de salud.
14. Apoyarán las campañas que promuevan los lugares públicos sin humo de tabaco.

Desde entonces la OMS ha creado un programa llamado MPOWER, por sus siglas en inglés, el cual se centra en definir 6 estrategias para frenar el consumo de tabaco. Estas estrategias son: monitorear el consumo de tabaco y la efectividad de las políticas públicas para disminuirlo (*Monitor*: monitorear); proteger a la población contra el humo de tabaco (*Protect*: proteger); ofrecer ayuda para que las personas dejen de fumar (*Offer*: ofrecer); advertir sobre los peligros del consumo de tabaco (*Warn*: advertir); aplicar restricciones a la publicidad, promoción y patrocinio de empresas de la industria del tabaco (*Enforce*: imponer), e incrementar los impuestos al tabaco (*Raise*: incrementar).

En muchos países se han adoptado medidas tendientes a disminuir el consumo de tabaco en respuesta al programa MPOWER. Por ejemplo, en México se implementó una ley que prohíbe el consumo de tabaco en lugares públicos, inclusive bares y discotecas; sin embargo ¿qué pasa en México?

El 31 de mayo de cada año la OMS y sus asociados celebran el Día Mundial Sin Tabaco para hacer hincapié en los riesgos sanitarios asociados al consumo de tabaco y abogar por políticas eficaces que contribuyan a reducir dicho consumo.

Desde la implementación de esta celebración, cada año se elige un tema central para desarrollar en todos los países miembros de la ONU y la OMS durante dicho año, partiendo desde el año 1988 con el lema Tabaco o Salud: opción de Salud; 1989, Mujer y Tabaco: agregando un riesgo añadido en la mujer fumadora; 1990, La Niñez y los jóvenes sin el tabaco: crecer sin tabaco; 1991, Lugares Públicos y transporte: mejor libres de tabaco; 1992, Lugares de trabajo libres del Tabaco: más seguros y más sanos; 1993, Servicios de Salud: una ventana a un mundo libre de tabaco; 1994, Los Medios y el tabaco: que su mensaje se conozca; 1995, El Tabaco cuesta más de lo que usted piensa; 1996, Deporte y arte sin el tabaco; 1997, Unidos por un mundo libre de tabaco; 1998, Crecer sin tabaco; 1999, Deje el paquete atrás; 2000, El tabaco mata, no se deje engañar;

2001, El humo de tabaco de los demás mata; 2002, Deportes libres de tabaco; 2003, Películas libres de tabaco, moda libre de tabaco; 2004, Tabaco y pobreza, un círculo vicioso; 2005, Profesionales de la Salud contra el Tabaquismo; 2006, Tabaco: mortífero bajo cualquier disfraz; 2007, Ambientes libres de humo de tabaco; 2008, Juventud libre de tabaco; 2009, Advertencias sanitarias antitabaco; 2010, Género y tabaco: La promoción del tabaco dirigida a las mujeres; 2011, El Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco; 2012, La Interferencia de la industria tabacalera; 2013, Prohibición de la publicidad, la promoción y el patrocinio del tabaco; 2014, Subir los impuestos al tabaco; 2015, Alto al comercio ilícito de productos de tabaco; y este año: Prepárate para el empaquetado neutro.

La OMS hace un llamamiento a todos los países para que se preparen para el empaquetado neutro de los productos de tabaco.

El empaquetado neutro es una importante medida de reducción de la demanda que disminuye el atractivo de los productos de tabaco, restringe el uso de los paquetes de tabaco como soportes para publicitar y promover el tabaco, limita el empaquetado y etiquetado engañosos y aumenta la eficacia de las advertencias sanitarias.

Lo que se pretende con el empaquetado neutro de los productos de tabaco es restringir o prohibir el uso de logotipos, colores, imágenes de marca o información promocional sobre el envase, excepto los nombres de la marca y del producto, que se han de presentar en un color y tipo de fuente estándar.

En las directrices relativas a los artículos 11 y 13 del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT OMS) se recomienda que las partes consideren la adopción del empaquetado neutro.

El empaquetado neutro se apoya en otras medidas que forman parte de un enfoque multisectorial integral del control del tabaco. Los encargados de la formulación de políticas, la sociedad civil y la población en general pueden tomar medidas para que sus gobiernos consideren la adopción del empaquetado neutro.

El interés por el empaquetado neutro va en aumento en todo el mundo: en diciembre de 2012, Australia se convirtió en el primer país que aplicó plenamente el empaquetado neutro.

En 2015, Irlanda, el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y Francia aprobaron leyes para dar efecto al empaquetado neutro a partir de mayo de 2016.

Varios países se encuentran en una etapa avanzada con respecto a la consideración de la adopción de leyes sobre el empaquetado neutro.

Objetivos de la campaña del Día Mundial Sin Tabaco 2016

El Día Mundial Sin Tabaco 2016 tiene como objetivo:

Subrayar el papel del empaquetado neutro como parte de un enfoque integral y multisectorial del control del tabaco.

Facilitar la formulación de políticas por los Estados miembros y la implantación mundial del empaquetado neutro proporcionando información significativa, convincente y persuasiva.

Alentar a los Estados miembros a reforzar las medidas y restricciones relativas al empaquetado y el etiquetado, en particular con respecto a la publicidad, la promoción y el patrocinio, a medida que avanzan hacia la adopción del empaquetado neutro de manera gradual.

Apoyar a los Estados miembros y la sociedad civil en sus esfuerzos contra la injerencia de la industria tabacalera en los procesos políticos conducentes a la adopción de leyes sobre el empaquetado neutro.

Por lo expuesto, las organizaciones en nuestro país, como lo es la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), la Asociación Mexicana de la Lucha Contra el Cáncer (AMLCC), las instituciones públicas y privadas de salud con el liderazgo de la Secretaría de Salud, asumirán su compromiso para esta fecha y se continuarán los esfuerzos globales para un mundo libre de tabaco.

Referencias recomendadas

<http://www.cinu.mx/eventos/observancia/dia-mundial-sin-tabaco-1/>

<http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA.2011.TABACO.pdf>

<http://www.who.int/campaigns/no-tobacco-day/2015/es/>

<http://www.who.int/campaigns/no-tobacco-day/2016/event/es/>

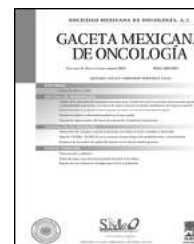
<http://www.who.int/tobacco/wntd/en/>

Francisco Javier Ochoa Carrillo
*Instituto Nacional de Cancerología de México, Delegación
Tlalpan, Ciudad de México, México*
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado



Karla Malinalli Quevedo Gutiérrez^{a,*}, Ana María Landa Fernández^b
y Víctor García Barrera^c

^a Medicina Interna, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México

^b Oncología Médica, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México

^c Neurología, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México

Recibido el 30 de octubre de 2015; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 10 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Estadio clínico
localmente avanzado;
HER-2/neu

Resumen

Introducción: En México el cáncer de mama ocupa el primer lugar en mortalidad por neoplasias en mujeres mayores de 25 años, representando 70% los tumores localmente avanzados. La decisión terapéutica se basa en la actividad ganglionar, el estatus de receptores del tumor, tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. Un nuevo predictor es el gen HER-2/neu, que ha evolucionado a un marcador pronóstico y objetivo terapéutico. La literatura reporta una tasa de expresión en un rango del 9% al 74%, con una media de riesgo relativo para sobrevida de 2.74.

Objetivo: Determinar la prevalencia de HER-2/neu positivo en cáncer de mama localmente avanzado.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, de cohorte histórica. Se incluyeron los expedientes de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, de género femenino mayores de 18 años atendidas de junio de 2008 hasta enero de 2014, con inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2/neu positivo, que establezca el sitio de metástasis.

Resultados: De los 182 expedientes incluidos se encontró expresión de HER-2/neu en un 19.7%, con recaída en el 36%. El principal sitio fue óseo, representando el 30.7%, de este el 15.3% con recaída en los primeros 12-24 meses, seguido de pulmón y múltiples sitios en un 23%, al sistema nervioso central 15% y al locorregional en un 7.7%.

Conclusiones: La frecuencia de HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado fue del 19.7%, con mayor recaída a nivel óseo. Se observó una mayor recaída en la histología lobulillar, el estado de los receptores y el estado menopáusico.

© 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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Vicente Beristain No. 166 Int. 403, Col. Ampliación Asturias. Delegación Cuauhtemoc. Ciudad de México, México. C.P. 06890. Teléfono fijo: (55) 1545 5365; Celular: 55 44 67 77 02.

Correo electrónico: karl07mali@gmail.com (K.M. Quevedo Gutiérrez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.002>

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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Breast cancer;
Locally advanced;
HER-2/neu

HER-2/neu in locally advanced breast cancer**Abstract**

Introduction: Breast cancer is the first cause of death due to malignancies in women over 25 years old, with 70% of the tumours being locally advanced. The therapeutic decision is based on lymph node activity, receptor status, size of the primary tumour, and the clinical stage at the time of diagnosis. A new predictor is the HER-2/neu gene, which has emerged as a prognostic marker and therapeutic target. Literature reports an expression range from 9% to 74%, with an average relative risk of 2.74 for overall survival.

Objective: To determine the prevalence of HER-2/neu gene in patients with locally advanced breast cancer.

Material and methods: A retrospective study, historical cohort was conducted on females older than 18 years of age with the diagnosis of locally advanced breast cancer, who were attended from June 2008 to January 2014. They had to have immunohistochemistry performed for hormonal receptors and positivity for HER-2/neu, as well as a known site of metastasis.

Results: Of the 182 files included, an expression of 19.7% of HER-2/neu was found, with a tumour recurrence in 36%. The major site was bone, with 30.7%, of which 15.3% had a recurrence within 12-24 months, followed by lung and multiple sites in 23%, central nervous system in 15%, and locoregional in 7.7%.

Conclusions: The frequency of HER-2/neu in locally advanced breast cancer was 19.7%, with a major site of relapse to bone. There was also an increased occurrence with lobular histology, the type of receptor status, and menopause.

© 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 cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en todo el mundo, y por mucho el cáncer más frecuente en el género femenino, con una estimación de 1.67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres). Es el cáncer más común en mujeres tanto en países desarrollados (794,000 casos) como subdesarrollados (883,000 casos). Las tasas de incidencia varían por regiones, desde 27 por 100,000 habitantes en África y Asia Oriental, hasta 96 en Europa Occidental. El cáncer de mama representa la quinta causa de muerte de todos los cánceres, representando 324,000 muertes, 14.3% del total¹. En México el cáncer de mama actualmente ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de más de 25 años. En el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4,964, con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100,000 mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 30% en los últimos 20 años. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%; ocupando hasta en un 70% al momento del diagnóstico los tumores localmente avanzados el cual abarca estadios clínicos IIB hasta el IIIC^{2,3}.

Las decisiones del tratamiento individualizado actualmente se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, el tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. A pesar de estos factores se carece de predictores que con mayor exactitud determinen el pronóstico de la enfermedad. Por ello se tiene la necesidad de nuevos marcadores, entre ellos factores que involucran la amplificación

y sobreexpresión de protooncogenes. Uno de estos genes, el gen HER-2, fue descubierto inicialmente como resultado de estudios con ADN de neuroglioblastomas procedentes de ratas, inducidos por el carcinógeno etinil-nitrosa-urea. Este gen ha sido clonado por diversos grupos recibiendo nombres como neu, c-erbB-2, HER-2 o HER-2/neu⁴.

El oncogén del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) codifica un receptor de la tirosina cinasa transmembranal, miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-1/EGFR, HER-2, HER-3 y HER-4), el cual ha evolucionado a un marcador mayor pronóstico para el cáncer de mama invasivo y como objetivo terapéutico para el mismo. En numerosos estudios se ha confirmado que la amplificación o la expresión de sus productos se encuentra expresada en el 10% al 40% de los casos de cáncer de mama primario. Se ha reportado en un metaanálisis, con una participación de 39,730 pacientes, una tasa positiva para expresión de HER-2 con un promedio de 22.2% (rango del 9% al 74%) y riesgo relativo de sobrevida global de 2.74 (intervalo: 1.39 a 6.93), con una mediana de 2.33; para sobrevida sin enfermedad la media de riesgo relativo fue de 2.04 y mediana de 1.8^{5,6}. En México, en un estudio que incluyó 893 pacientes de 24 a 94 años, realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, se reportó la sobreexpresión de HER-2 en el 16.7%⁷.

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2, HER-2/neu, c-erb B-2) fue descubierto por primera vez por Weinberg et al. en 1984, localizado en el cromosoma 17q21, el cual codifica la proteína del receptor tirosin cinasa transmembranal^{6,8}. Slamon et al. lo describieron primero como un oncogén de amplificación en el cáncer de mama⁷. Este tipo de receptores participan

en la comunicación entre célula y célula, y entre célula y estroma, en el proceso de transducción de señales, por el cual los factores de crecimiento externos afectan la transcripción de varios genes, que tienen como finalidad la activación enzimática, afectando la proliferación, supervivencia, motilidad y adhesión celular mediante las vías de transducción de señales como la vía de la proteína cinasa activada por RAS/mitógeno, la vía de la cinasa del fosfatidilinositol 3(PI3K)/Akt, la vía del transductor y activador de la transcripción de la cinasa y señal de Janus, y la vía de la fosfolipasa C gamma^{5,6}.

La activación del receptor depende de la unión del ligando a un receptor (receptor del factor de crecimiento epidérmico), el receptor se dimeriza con varios miembros de la familia (HER-2, HER-3, HER-4), el cual activa la fosforilación y la cascada de señalización. El receptor HER-2 es el compañero preferido para la dimerización, son más estables y su señal más potente que los otros. La sobreexpresión de este gen y de su proteína (HER-2) se ha visto en el 10-34% de los cánceres de mama invasivos, con una gran relación entre la proliferación celular, la motilidad celular, el grado de invasión del tumor, las metástasis regionales y a distancia, la angiogénesis acelerada, la disminución de la apoptosis, la relación con un grado histológico intermedio o alto, la carencia de receptores de estrógeno y progesterona^{5,9}. Seshadri et al., en un estudio que incluyó 1,056 muestras de cáncer de mama, en las cuales se realizó amplificación de HER-2, se confirmó una correlación entre el número de ganglios involucrados, el estadio clínico, el subtipo histológico, la ausencia de receptores hormonales asociados al grado de amplificación de dicha proteína, así como una disminución en la supervivencia libre de enfermedad, esta última independiente del estatus ganglionar, tamaño tumoral o estatus de receptores estrogénicos⁸. Tandon et al., en 1989, en 728 muestras, con seguimiento de 50 meses, analizaron los niveles de HER-2, y se correlacionaron con la supervivencia libre de enfermedad, siendo estadísticamente significativa la reducción de la supervivencia cuanto más altos estos eran⁴. Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2/neu están relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aun en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos⁹.

El estatus positivo de HER-2/neu en relación con las diversas enfermedades mamarias, entre las que se encuentra el carcinoma ductal *in situ* en el subtipo de alto grado con enfermedad multifocal y con necrosis de comedón; en el carcinoma lobular invasivo se presenta una menor tasa de positividad (<10%); en la enfermedad de Paget prácticamente positivos en todos los casos; raros casos de carcinomas mucinosos positivos a HER presentan un curso clínico agresivo; el cáncer de mama hereditario relacionado con mutaciones de las líneas germinales en BRCA 1 o BRCA 2 presentan menor incidencia de positividad a HER-2/neu que la enfermedad esporádica. En el estatus de HER-2 entre el tejido del tumor primario y el metastásico se ha encontrado una fuerte consistencia, con reportes de tasas de discordancia de 20-30%⁵.

El cáncer de mama metastásico HER-2/neu positivo conserva el fenotipo del tumor primario, así como la expresión ausente para receptores de progesterona y estrógenos, el grado de moderado a alto, aneuploidía del ADN y la

histología ductal mayor que la lobular, con sitios principales de diseminación antiguamente reportados a vísceras como ganglios linfáticos, médula ósea, pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y ovarios. Actualmente, con el advenimiento de la terapia dirigida contra el HER-2/neu positivo, los principales sitios de metástasis se reportan al sistema nervioso central, con disminución de la incidencia a las vísceras; esto sustentado por la incapacidad de ciertas terapias biológicas para atravesar la barrera hematoencefálica⁵. Actualmente el cáncer de mama se estima que representa el segundo tumor causante de metástasis cerebrales, siendo diagnosticadas en aproximadamente el 6% al 16% del cáncer de mama metastásico, en autopsias incrementando hasta en un 18% al 30%¹⁰.

Parte de la mayor incidencia de metástasis al sistema nervioso central (SNC) puede ser la mayor afinidad del cáncer de mama que sobreexpresa HER-2/neu por el SNC. Otra alternativa es que la terapia actual con trastuzumab prolonga tanto la supervivencia hasta el punto de que son factibles las metástasis al SNC, asociado a una enfermedad metastásica tardía. Otro de los factores de riesgo asociados es el estatus negativo del cáncer de mama para receptores de estrógenos. Estudios han demostrado la incapacidad de trastuzumab para atravesar la barrera hematoencefálica, la cual limita la penetración de moléculas de aproximadamente 200 Da (trastuzumab 185 kDa)^{10,11}.

En un seguimiento de 8 años después del tratamiento primario de cáncer de mama, la incidencia de metástasis al SNC fue de 1.7% en pacientes HER-2/neu negativo, mientras que en aquellos positivos representó hasta el 8%. En otro estudio, en el cual se analizaron 198 pacientes, el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis cerebrales fue una media de 32.3 meses¹¹.

Tratamiento dirigido contra HER-2/neu y tratamiento del cáncer de mama HER-2/neu positivo

Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado IgG creado mediante técnicas recombinantes, que se une específicamente a la porción extracelular del receptor transmembranal de HER-2/neu. Inicialmente fue diseñado y lanzado al mercado en 1998, en un principio para pacientes con cáncer de mama avanzado en recaída que sobreexpresaban las proteínas HER-2/neu como tratamiento adyuvante y en el metastásico. Tiene varios mecanismos de acción, entre los que se encuentra la prevención en la activación de HER-2 y la proliferación en la señalización, efectos antiangiogénicos, citotoxicidad celular e interferencia con la reparación del ADN^{5,12}.

El trastuzumab como monoterapia ha demostrado tener una respuesta del 35% como primera línea en el cáncer de mama metastásico, en comparación con una tasa de respuesta del 15% como segunda línea¹⁰. La adición de trastuzumab a quimioterapia (antraciclina más ciclofosfamida o un taxano) ha demostrado mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad (mediana 7.4 contra 4.6 meses; $p < 0.001$); mayor tasa de respuesta objetiva (50% contra

32%, $p < 0.001$), duración más prolongada de la respuesta (mediana 9.1 contra 6.1 meses, $p < 0.001$), una tasa menor de defunciones a un año (22% contra 33%, $p = 0.008$), una mayor duración de la sobrevida (mediana del tiempo de sobrevida 25.1 frente 20.3, $p = 0.01$) y un riesgo 20% menor de muerte^{5,9,10}.

En estudios fase III, al utilizar varios fármacos citotóxicos en diversas combinaciones, dosis y orden de administración, al agregarse 12 meses con trastuzumab a la quimioterapia adyuvante, el tiempo de sobrevida libre de enfermedad fue de 33% a 52% mayor y el tiempo de sobrevida global fue de 34% a 41% mayor. Este incremento en la sobrevida libre de enfermedad fue independiente de las variables de edad, estatus ganglionar, estatus hormonal o tamaño del tumor en todos los estudios. En un estudio el trastuzumab como monoterapia alcanzó una tasa de respuesta total de $> 30\%$ en los tumores positivos por inmunohistoquímica 3+ o FISH en cáncer metastásico¹³.

En la actualidad hay un interés creciente por el descubrimiento de biomarcadores que sirvan como predictores negativos de la respuesta a este tratamiento, no para detectar pacientes que tendrán respuesta al tratamiento, sino aquellos pacientes que se beneficiarán poco del mismo. La resistencia se ha definido como el fallo para lograr una respuesta completa patológica o una casi respuesta completa patológica. Estos biomarcadores aun en protocolos de estudio, no validados, entre los que se encuentran⁶: número elevado de copias del gen HER-2, diseminación de proteína HER-2/neu, estatus de dimerización, estatus del receptor Fc y respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), deficiencia de PTEN y activación de la vía P13K, sobreexpresión de IGF-IR, sobreexpresión de MUC4: la expresión de MUC4 induce un obstáculo estérico de la unión de trastuzumab al receptor p185neu (HER-2), expresión de HER-2-p95, fenotipo basal, sobreexpresión de CD44, sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, miARN: la asociación de la expresión de miARN específicos con la respuesta al tratamiento hormonal y citotóxico sugiere que los biomarcadores de miARN de trastuzumab pudieran ser descubiertos pronto.

Lapatinib

Lapatinib es un inhibidor dual de molécula pequeña (< 1 kDa) de las cinasas de tirosina del RFCE y de HER-2. Fue aprobado por la FDA en 2007 para usarse junto con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que hubiera progresado a pesar del tratamiento estándar. En estudio fase III la adición de lapatinib a capecitabina produjo una mediana más prolongada del tiempo hasta la progresión de 8.5 semanas (27.1 semanas contra 18.6 semanas para capecitabina sola; $p = 0.00013$). Las tasas de respuesta fueron de 23.7% y 13.9%, respectivamente ($p = 0.017$)^{5,11}.

El principal objetivo de desarrollo de este fármaco es la eficacia potencial en caso de afectación del SNC en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que progresan con esquemas basados en trastuzumab; el tratamiento de éxito de trastuzumab en la enfermedad visceral en el cáncer de mama metastásico ha enmascarado el problema clínico de la enfermedad progresiva en el SNC en

pacientes HER-2 positivas, problema clínico no encontrado en la era previa al trastuzumab⁵.

Predicción de respuesta según el estatus de HER-2 y receptores a estrógenos y progestágenos

La relación entre cáncer de mama e influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Thomas Beatson (1848-1933), de Escocia, publicó en la revista *Lancet* un caso de disminución de tamaño de carcinoma de la glándula mamaria después de realizar ooforectomía bilateral. En un estudio realizado en población mexicana, que determinó el estatus de receptores hormonales tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, se demostró que la frecuencia de receptores hormonales en población < 50 años es similar a la población > 50 años (66.6% contra 71.1%, en forma respectiva, con una diferencia estadística no significativa $p = 0.119$). Esto teniendo implicaciones pronósticas, con mayor beneficio en aquellas que podrían recibir hormonoterapia, demostrándose un impacto en la sobrevida libre de enfermedad. En el mismo estudio también se determinó con la asociación del gen HER-2/neu, que se registró en el 31.7% de las pacientes con RH negativos, contra 22.6% en los RH positivos ($p = 0.003$)⁹.

Existe una asociación reportada entre la alta prevalencia de RE y RPR negativos y la sobreexpresión del gen HER-2. Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2 están relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aun en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos. En mujeres con tumores con RE positivos, el uso de tamoxifeno se asocia con una reducción en el riesgo de recurrencia del 50% y una mortalidad del 28%; en pacientes que no se definió su estado en cuanto a los receptores hormonales, la reducción en el riesgo de recurrencia es del 37% y una mortalidad del 21% y, por último, en aquellas con tumores con RE negativos no se encontró ningún beneficio en la recurrencia ni en la mortalidad⁹.

Hipótesis

Por tratarse de un estudio descriptivo, cualitativo, no se formula hipótesis.

Objetivo

General. Determinar la prevalencia de HER-2/neu positivo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Específicos.

1. Determinar los sitios de metástasis en pacientes con HER-2/neu positivo en cáncer de mama localmente avanzado.
2. Establecer si el tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab tiene correlación con la disminución del riesgo de recaída.

Material y métodos

Diseño

Al ser un estudio retrospectivo no se requiere determinar un tamaño de muestra. Se trata de un estudio descriptivo,

retrospectivo, cualitativo, correlacional, de cohorte histórica.

Grupo de estudio

Expediente clínico del género femenino, portadoras de cáncer de mama, con fecha de diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de tiempo comprendido entre 2008 a 2014, con fecha de diagnóstico de metastásis, tipo de tratamiento y esquema utilizado.

Criterios de inclusión

Pacientes de género femenino mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC, diagnóstico corroborado histopatológicamente con reporte completo, realización de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER-2/neu positivo, con quimioterapias previas y terapia dirigida anti HER-2/neu, pacientes donde se establezca el sitio de metastásis, diagnóstico en un periodo de tiempo de 5 años entre el año 2008 y 2014.

Criterios de exclusión

Portadores de otro tipo de neoplasias (no cáncer de mama), portadores de cáncer de mama con otra neoplasia primaria (sincrónicos), diagnóstico de cáncer de mama bilateral, estudio histopatológico incompleto, estudio inmunohistoquímico ausente o incompleto.

Criterios de eliminación

Pacientes que hayan perdido la derechohabencia al ISSSTE, inicio de tratamiento dirigido contra el cáncer de mama fuera de esta institución.

Descripción general del estudio

Se trata de una cohorte histórica de pacientes con cáncer de mama, diagnosticadas y tratadas entre los años 2008 a 2014 en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE, en el servicio de oncología médica, de los cuales se determinaron cuántos se encontraban en estadio clínico localmente avanzado, y de estos la positividad de HER-2/neu. Se registraron en la hoja de recolección de datos de variables a investigar de cada expediente revisado.

Se revisaron 188 expedientes de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado. De los 188 expedientes se eliminaron 5, de estos 4 por haber sido diagnosticadas y tratadas de forma inicial de manera extrahospitalaria, y una por haber suspendido el seguimiento en la consulta de oncología médica; se excluyó un expediente por presentar 2 primarios de mama sincrónicos, analizándose de forma total 182 pacientes. Posteriormente se registraron en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente revisado. Una vez obtenidos los datos se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, utilizando gráficas circulares y barras, para mostrar la información recolectada.

Tabla 1 Frecuencia de HER-2/neu positivo en cáncer de mama localmente avanzado (182 pacientes incluidas)

HER-2/neu positivo	36 (19.7%)
HER-2/neu negativo	146 (80%)

Resultados

De los 182 expedientes incluidos con diagnóstico de cáncer de mama clasificados en estadio clínico como localmente avanzado, se encontró que de estos 36 pacientes (19.7%) expresaban el oncogén HER-2/neu, mientras que 146 pacientes (80%) eran negativas para este oncogén (tabla 1).

De las 36 pacientes con HER-2/neu positivo se observó recaída a diferentes sitios de metastásis en 13 pacientes, representando el 36% de los casos, mientras que en el 64% (23 pacientes) a su seguimiento a 5 años no han presentado recaída hasta el momento de este estudio (fig. 1).

En cuanto a los sitios de metastásis en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, en presencia de HER-2/neu positivo, se observó que el sitio principal de recaída fue óseo, con un total de 4 casos, representando un 30.7% del total de recaídas, seguido de pulmón y múltiples sitios con un total de 3 pacientes cada uno (23%), a SNC 2 casos (15%) y locorregional en un caso (7.7%), sin observarse recaída a nivel hepático de forma única (fig. 2).

En relación con el sitio de recaída y el tiempo de metastásis, se demostró que el 15.3% se presentó en un rango de 12-24 meses a nivel óseo, y a su vez en múltiples sitios a los 36-48 meses correspondió el mismo porcentaje (tabla 2).

En cuanto a la histología se observó el reporte de histología ductal en 27 casos (75%), y 4 casos (11%) de histología lobulillar de los 36 pacientes, otro tipo de histología encontrada fue en solo 5.5% como mucinoso y poco diferenciado, y con una histología mixta en un 8% (tabla 3).

De los 27 pacientes que presentaron la histología ductal, 17 pacientes (63%) no han presentado recaída en comparación con un 37% con recaída; de estos el mayor porcentaje, 18.5%, recayó en un periodo de 12-24 meses, seguido de un 11% de 36-48 meses y un 7.4% en más de 60 meses.

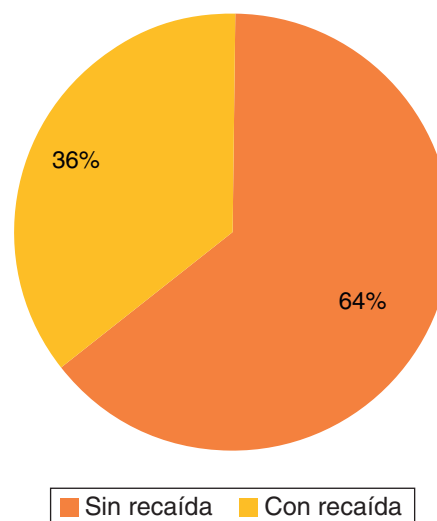


Figura 1 Pacientes con recaída.

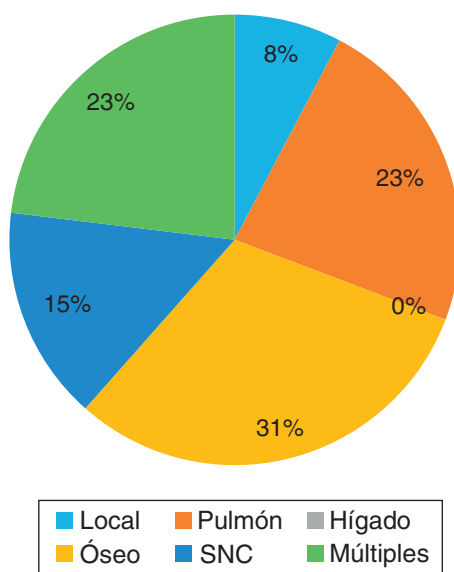


Figura 2 Porcentaje de metástasis.

En cuanto a las 4 pacientes que presentaron histología lobulillar, solo una paciente (25%) no ha presentado recaída, en comparación con un 75% de recaída en los 12-24 meses (25%), y de 36-48 meses en el 50%.

En cuanto a la histología, mucinosos y poco diferenciados, se obtuvo un 5.5%, solo 2 casos del total de pacientes, el 100% no ha presentado recaída, la histología mixta con 3 pacientes (8%), el 100% tampoco ha mostrado recaída en el periodo de seguimiento a 5 años (tabla 3).

Según el estado de los receptores se reportó con mayor frecuencia en un 47% (17 casos) el estado de receptores de progesterona y estrógenos negativos, seguido de receptores de progesterona y estrógenos positivos en un 25% (9 casos), receptores de progesterona negativos y estrógenos positivos

Tabla 2 Relación sitio de recaída y tiempo de metástasis

Sitio de recaída	Tiempo de recaída	N.º pacientes (%)
Total		13
Local	Total	1 (7.7%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
Óseo	Total	4 (30.7%)
	12-24 meses	2 (15.3%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	> 60 meses	1 (7.7%)
Pulmón	Total	3 (23%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	> 60 meses	1 (7.7%)
Hígado	Total	0 (0%)
SNC	Total	2 (15.3%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	> 60 meses	0 (0%)
Múltiples	Total	3 (23%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	2 (15.3%)
	> 60 meses	0 (0%)

Tabla 3 Histología y tiempo de recaída total de pacientes

Histología	Tiempo de recaída	N.º pacientes (%) por histología
Total		
Ductal	Total	27/27
	Sin recaída	17 (63%)
	12-24 meses	5 (18.5%)
	36-48 meses	3 (11%)
	> 60 meses	2 (7.4%)
Lobulillar	Total	4/4
	Sin recaída	1 (25%)
	12-24 meses	1 (25%)
	36-48 meses	2 (50%)
	> 60 meses	0 (0%)
Otros	Total	2/2
	Sin recaída	2 (100%)
	12-24 meses	0 (0%)
	36-48 meses	0 (0%)
	> 60 meses	0 (0%)
Mixtos	Total	3/3
	Sin recaída	3 (100%)
	12-24 meses	0 (0%)
	36-48 meses	0 (0%)
	> 60 meses	0 (0%)

Tabla 4 Recaída según el estado de los receptores

Estado de los receptores N (36)	Frecuencia de presentación (%)	N.º pacientes con recaída sobre el estado de receptores (%)
RP (+) RE (+)	9 (25%)	3/9 (33%)
RP (+) RE (-)	2 (5.5%)	0/2 (0%)
RP (-) RE (+)	8 (22%)	3/8 (37.5%)
RP (-) RE (-)	17 (47%)	7/17 (41%)

en un 22% y receptores de progesterona positivos y estrógenos negativos en 5.5%. De estos, se observó una mayor recaída en el estado de los receptores de progesterona y estrógenos negativo con 7 casos (41%), y sin evidencia de recaída en el estado de receptores de progesterona positivos y estrógenos negativos (tabla 4).

De acuerdo con el estado menopáusico se observó un mayor porcentaje de HER-2/neu positivo en mujeres posmenopáusicas, 64%, y con un 39% de recaídas en este rango de edad, mientras que solo se reportó un 11% de mujeres premenopáusicas, con un frecuencia de recaída del 31% (tabla 5).

Tabla 5 Edad y riesgo de recaída

Edad n (36)	No. pacientes con recaída %	No. pacientes sin recaída %
< 50 años (13 pacientes)	4 (11%)	9 (25%)
> 50 años (23 pacientes)	9 (25%)	14 (38.9%)

Discusión

Gracias a los resultados obtenidos en este estudio se observó que la frecuencia de HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado fue del 19.7%, el cual concuerda con la prevalencia reportada en la literatura con un promedio de 22.2%⁶, así como en estudios nacionales, de un 16.7%⁸.

En cuanto a HER-2/neu Slamon et al. descubrieron la amplificación de HER-2/neu y metástasis a ganglios, teniendo un mayor índice de recurrencia y una disminución en la supervivencia. Por lo tanto, HER-2/neu positivo y receptores de estrógeno negativos se han correlacionado con un intervalo libre de enfermedad corto y una sobrevida media peor. Comparándolo con nuestro estudio el estado de receptores estrógenos y progesterona negativos se presentó con mayor frecuencia, representando un riesgo de recaída, con una frecuencia de hasta un 41%, superior a los reportados con los otros subtipos de estado de receptores¹⁴. Por lo tanto, el estado de los receptores incrementa la posibilidad de respuesta a terapia hormonal, por lo que el periodo libre de enfermedad y la sobrevida son mayores¹⁵.

En este trabajo el riesgo de recidiva sistémica y local a lo largo del tiempo mostró una tendencia en un pico de alrededor 2 años, siendo la actividad ósea con un 30.7%; esto relacionado con el estado de los receptores, HER-2/neu positivo, el estado menopáusico, en nuestra casuística, las recidivas viscerales han tenido un tiempo medio de supervivencia inferior al de las metástasis óseas, ya que las defunciones fueron mayores, 3 con recaída a nivel visceral (8.3), sin defunciones reportadas con recaída ósea. Por lo tanto, en nuestra revisión el diagnóstico temprano de la recidiva no se asocia con una mejora de la supervivencia.

Estos resultados corroboran la evidencia de que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, y que los tumores HER-2/neu positivo son una entidad distinta.

Se determinó que la histología ductal representó la mayor prevalencia con un 75%, y de estos sin evidencia de recaída hasta en un 63% de los casos a un seguimiento de 60 meses; mientras que el subtipo lobulillar, con una frecuencia del 11%, presentó un riesgo incrementado de recaída hasta en un 75% dentro de los primeros 48 meses del diagnóstico.

La asociación con el estado menopáusico concordó con el reportado en la literatura, considerando que el cáncer de mama hereditario se presenta en su mayoría en mujeres premenopáusicas, estas tienen menor incidencia de HER-2/neu positivo; en este estudio se observó la mayor frecuencia en mujer posmenopáusicas en el 64%, en comparación con el 36% en mujeres premenopáusicas. De la misma forma, se presentó mayor frecuencia de recaída en las mujeres posmenopáusicas de hasta un 25% versus el 11% en premenopáusicas.

Conclusiones

Con este estudio se establece que el diagnóstico temprano de la recidiva no se asocia a una mejoría en la sobrevida.

Se conoció el patrón de recidiva de los diferentes grupos de riesgo y su evolución.

De este estudio se puede derivar el establecer el impacto de la sobrevida global en las etapas localmente avanzadas con recaída y terapias anti HER-2/neu.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Quisiera agradecer, de manera especial, a todos aquellos que han contribuido estando a mi lado durante esta travesía. A mi familia por el apoyo constante y su confianza depositada en mí, espero que mis actos los hagan sentirse orgullosos. A mis compañeros y amigos por sus consejos en los momentos de crisis. A cada uno de nuestros profesores, por su tiempo, dedicación y entusiasmo, al enseñarnos el secreto de amar esta profesión. Por su gran calidad humana, por el estímulo brindado a seguir adelante, para sembrar en nosotros raíces profundas, el deseo y la pasión por la medicina, pero sobre todo por la exigencia para dar lo mejor de nosotros. Agradezco sobre todo el apoyo brindado por la Dra. Ana María Landa Fernández para la realización de este trabajo, por tener las puertas abiertas de su consultorio para resolver mis inquietudes y por su preocupación constante por la calidad de este trabajo.

Referencias

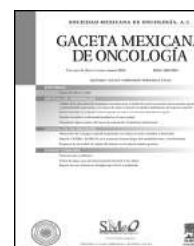
1. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [consultado Mar 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact-sheets-cancer.aspx>
2. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle A, Maafs E, Pointevín A. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cuarta revisión. Colima, México. Gaceta Mexicana de Oncología. 2011;10 Supl 6:5-6.
3. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, et al. Oncoguía: cáncer de Mama. Cancerología. 2011;6:77-86.
4. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol. 1989;7:1120-8.
5. Ross Jeffrey S, Slodkowska E, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin M, Hortobagyi N. Receptor HER-2 y cáncer de mama: Diez años de tratamiento dirigido contra HER-2 y medicina personalizada. The Oncologist. 2009;14:320-68.
6. Téllez Herrera E, Negrete Esperón KA, Téllez Bernal E, et al. Frecuencia del receptor HER 2 NEU en cáncer de mama en el ISSSTEP. Gaceta Mexicana de Oncología. 2007;6: 91-7.
7. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. Frecuencia de sobreexpresión del factor HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex. 2014;82:369-76.
8. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. J Clin Oncol. 1993;11:1936-42.
9. Crabtree B, Neme Y, Rivera S, Olivares G. Receptores hormonales. HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. Gaceta Mexicana de Oncología. 2005;4:29-33.
10. Stemmler HC, Heinemann V. Central nervous system metastases in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: A treatment challenge. The Oncologist. 2008;13:739-50.
11. Abdulkarim B, Gabos Z, Sinha R, et al. Prognostic significance of HER-2/neu over-expression on the incidence of brain metastases in newly diagnosed breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2006;24 Suppl 18:649.

12. Eroglu Z, Tagawa T, Somlo G. Human epidermal growth factor receptor family-target. *The Oncologist*. 2014;19:135–50.
13. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719–26.
14. Slamon D, Clark GM. Human breast cancer: Correlation of relapse and a survival with amplification of the Her2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82.
15. Pinto AES. C-erbB-2, oncoprotein, overexpression identifies a subgroup of strogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with por prognosis. *Ann Oncol J*. 2001;12(4):525–33.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa



Eduardo Téllez Bernal^{a,*}, Oscar Falcón Flores^b, Rosa María Méndez Tamariz^c, Rita Zalapa Velázquez^a, José Manuel Aguilar Priego^d y Alma Mendoza López^e

^a Oncólogo Médico, Unidad Médica Oncológica, Bogotá, España

^b Departamento de Investigación, Hospital ISSSTEP, Zaragoza, España

^c Clínica del dolor Hospital ISSSTEP, Zaragoza, España

^d Oncólogo Quirúrgico, Unidad Médica Oncológica, Bogotá, España

^e Departamento de Investigación de la Unidad Médica Oncológica, Bogotá, España

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 16 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Inhibidores de
aromatasa;
Cáncer de mama

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la aromatasa han sido incorporados dentro de la norma de atención para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. La FDA ha aprobado 3 inhibidores de aromatasa: anastrozol (Aramidex®), exemestano (Aromasin®) y letrozol (Femara®). Estudios prospectivos han demostrado que los efectos adversos musculoesqueléticos de estos agentes han incrementado la morbilidad relacionada con el tratamiento, resultando en abandono del mismo.

Evaluar la presencia de poliartralgias y mialgias en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Método: Se incluyen 86 pacientes del hospital ISSSTEP, con rango de edad de 34-87 años y con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y confirmación inmunohistoquímica de receptores hormonales positivos en tratamiento con inhibidores de aromatasa.

© 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/licencias/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, Puebla. Tel.: +01 222 237 98 80.

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

KEYWORDS

Pain;
Aromatase inhibitors;
Breast cancer

Prevalence of arthralgia and myalgia in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors**Abstract**

Introduction: Aromatase inhibitors have been incorporated within the standard of care for post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The FDA has approved three aromatase inhibitors: anastrozole (Arimidex®), exemestane (Aromasin®), and letrozole (Femara®). Prospective studies have shown that the skeletomuscular adverse effects of these agents have increased treatment-related morbidity, resulting in their discontinuation of use.

To evaluate the presence and/or exacerbation of polyarthralgia and myalgia in patients treated with aromatase inhibitors

Method: The study included 86 patients from the ISSSTEP hospital, with an age ranging from 34-87 years, with a histopathological diagnosis of breast cancer, immunohistochemistry confirmation of positive hormone receptors, and on treatment with an aromatase inhibitor.

© 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

Uno de los principales problemas de salud pública son las neoplasias; en nuestro país y a nivel mundial el cáncer de mama es la primera causa de muerte femenina.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-041-SSA2-2011) reporta que las tasas de mortalidad por cáncer mamario entre 1990 y 1998 muestran un incremento significativo, ya que en 1990 fue de 13.16 por 100,000 mujeres de 25 años y más, y en 1998 aumentó a 15.12 por el mismo denominador; de esta manera al pasar los años se verá un incremento de la tasa de mortalidad por dicho cáncer aún más alarmante a nivel mundial y que seguirá incrementándose en el grupo de mujeres de 25 años y más².

A pesar de los avances en el uso de diferentes terapias adyuvantes el 20% o más de las mujeres con etapas tempranas de cáncer de mama desarrollarán enfermedad metastásica. La introducción de inhibidores de la aromatasa (AI) para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos cambió el manejo de la enfermedad significativamente. Dado que las tasas de supervivencia a largo plazo son altas en los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana que reciben AI y que el tratamiento puede continuar durante muchos años, las complicaciones derivadas de la terapia en esta población de pacientes pueden tener efectos adversos a largo plazo y afectar la calidad de vida del paciente¹.

Actualmente existen AI de tercera generación en el uso clínico rutinario como son anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®) y exemestano (Aromasin®); los 3 causan efectos secundarios similares. Los efectos adversos principales incluyen síntomas de menopausia, sequedad vaginal, disminución de la libido, desmineralización ósea con riesgo de osteoporosis y fracturas, artralgias y mialgias, bochornos, astenia y aumento de peso.

Los AI se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Estos medicamentos tienen menos riesgo de toxicidad, y menos probabilidad de causar enfermedades tromboembólicas y cáncer de endometrio³.

Los síntomas musculoesqueléticos reportados pueden afectar sustancialmente la calidad de vida y ocasionalmente causar interrupción precoz de la terapia de AI en los pacientes que desarrollan síntomas graves³.

Mecanismos de dolor en las articulaciones

El dolor puede emanar de una variedad de estructuras articulares inervadas con fibras nociceptivas, incluyendo la cápsula articular, membrana sinovial, periostio, ligamentos e incluso estructuras periarticulares. Además, cuando la articulación está inflamada los mediadores inflamatorios, incluyendo las prostaglandinas y bradicininas, activarán receptores nociceptivos periféricos, realzando su sensibilidad al dolor con ese estímulo mecánico que podría no ser doloroso y que empieza así a serlo. Además, con la inflamación en la articulación el campo de receptor de una neurona nociceptiva se agranda, por tanto el dolor puede ser inducido por un estímulo a distancia de la articulación que no podría de otra forma causar dolor⁵.

Esta expansión de los campos del receptor, que se produce en la médula espinal, proporciona evidencia de que el procesamiento neuronal es colaborador crítico de dolor en las articulaciones. La mayoría de las neuronas de la médula espinal que comunican información sensorial de las estructuras articulares son inhibidas por fibras neuronales descendentes, y la alteración de esta inhibición podría producir transmisión creciente de insumos nociceptivos de la médula espinal hacia arriba a través de las vías espinotalámicas donde finalmente se interpreta por el cerebro como dolor⁵.

Etiología de las artralgias inducidas por inhibidores de la aromatasa

El estatus posmenopáusico y la deficiencia de estrógenos son asociados con el desarrollo de dolor y síntomas articulares los cuales mejoran con tratamiento hormonal.

El estrógeno está asociado con efectos condroprotectores al reducir la degradación del colágeno. La enzima

aromatasa es expresada en las células sinoviales y condrocitos del cartílago articular con evidencia de conversión local de androstenediona a estrona y estradiol, por lo tanto la deficiencia estrogénica inducida por AI tanto sistémico y local puede afectar el mantenimiento del cartílago⁴.

Los estrógenos han sido además asociados con efectos antinociceptivos y ha sido postulado que la deficiencia de estrógeno provoca incremento en la sensación de dolor⁵. Esta hipótesis se establece principalmente de la observación de los umbrales del dolor que son afectados por varios estados hormonales (incremento del umbral del dolor durante el embarazo); este efecto dependiente de estrógeno es mediado a través de la médula espinal⁶.

Los síntomas musculoesqueléticos como mialgias y artralgias han surgido como importantes efectos adversos de la administración de AI. En los ensayos clínicos fase III que comparan los AI con el tamoxifeno, la incidencia de los síntomas musculoesqueléticos osciló entre el 5 y 36%. Sin embargo, series de casos han reportado una incidencia mayor de aparición de nuevos síntomas articulares y/o empeoramiento en hasta un 61% de las mujeres tratadas con AI⁷.

Referente a la intensidad del dolor debida al medicamento y a su asociación al abandono del mismo se puede mencionar que mientras las artralgias inducidas por AI reportados como leves a moderadas en severidad no resultaron en la discontinuación significativa de la medicación, sin embargo, el 20% de las pacientes que presentaron artralgias severas inducidas por AI interrumpieron su tratamiento.

Por lo tanto, las artralgias asociadas a AI pueden dar lugar a la reducción de la medicación, llevando a la disminución de la eficacia y el aumento de las tasas de recurrencia.

Dentro de los efectos adversos de mayor frecuencia relacionado con los AI, los síntomas más comúnmente reportados por las pacientes incluyen rigidez matutina, dolor de la manos, rodillas, caderas, espalda, hombros y dificultad para realizar actividades de la vida diaria¹.

En una evaluación prospectiva, realizada por los investigadores Stéphanie Gaillard y Vered Stearns en el año 2011, de 92 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama de etapa temprana, en tratamiento adyuvante con AI, el 32% reportaron nuevos sitios dolorosos articulares o empeoramiento del dolor; los sitios más afectados fueron las rodillas (70%), las muñecas (70%) y las pequeñas articulaciones de las manos (63%), la mayoría de los pacientes reportaron de leve a moderada intensidad de los síntomas, que fueron fácilmente manejados con analgésicos y muy pocos pacientes abandonaron el tratamiento debido a la aparición de síntomas emergentes¹.

Pacientes y método

Se iniciaron entrevistas a las pacientes con cáncer de mama del Hospital ISSSTEP, a partir de mayo de 2013 a enero del 2014. Con los siguientes criterios de inclusión: mujeres, mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, receptores hormonales positivos y en tratamiento con AI.

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo cuyo objetivo es evaluar la prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con AI.

A cada una de las pacientes se les explicaron los fines de dicho estudio, y posterior a la firma del consentimiento informado, se inició la aplicación de una encuesta en la cual se evaluó el historial médico de cada paciente, y las características de la presencia de dolor articular o muscular, relacionado o no con la toma de AI. Las encuestas realizadas incluyeron datos referentes a la descripción y características del dolor, su intensidad (medida por la escala de dolor EVA), la localización del mismo y su relación con la toma del medicamento.

Resultados

Nuestro universo de estudio incluyó a pacientes en el rango de 34-87 años de edad; fueron encuestadas 86 pacientes quienes fueron evaluadas con los siguientes resultados.

En el momento de la encuesta 34 de nuestras pacientes habían tomado el medicamento por más de 24 meses, solo 8 de las pacientes lo tomaron durante menos de 3 meses (fig. 1).

Características pacientes (N = 86)	
Características	
A) Duración de la terapia (meses)	
< 3 meses	
3-6 meses	
7-12 meses	
12-24 meses	
24 meses o mas	
B) Edad (rango)	
30 a 50 años	
51 a 60 años	
61 a 70 años	
71 a 80 años	
81 a 87 años	
C) Medicamento	
Exemestano	
Anastrozol	

Figura 1 Características de las pacientes.

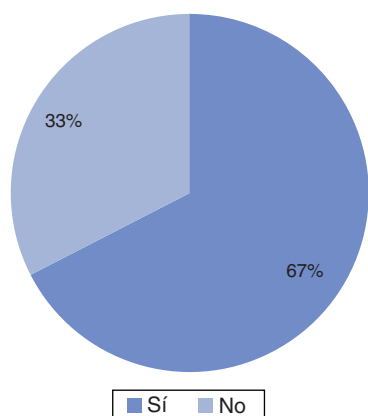


Figura 2 Dolor atribuido a inhibidores de aromatasa.

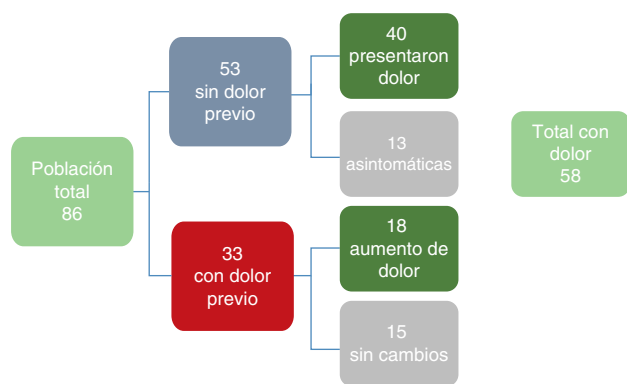


Figura 3 Población total reclutada.

Tuvimos 3 pacientes con anastrozol. Una de ellas no presentó dolor ni antes ni después de la toma del medicamento, las otras 2 presentaron artralgias y mialgias tras la toma de anastrozol.

En cuanto al dolor atribuido a AI, se reportan 58 pacientes de las 86 encuestadas, que equivale al 67% (fig. 2).

De nuestra población total, 53 pacientes no tenían dolor previo y posteriormente 40 de estas presentaron artralgias y mialgias, las 13 restantes no tuvieron sintomatología. Treinta y tres pacientes presentaban dolor previo y 18 desarrollaron artralgias y mialgias con los AI, por lo que en total 58 pacientes presentaron dolor (fig. 3).

En cuanto a los sitios de mayor frecuencia de dolor articular (artralgias) atribuible a la toma de AI, en primer lugar se reporta interfalanges con un 38.37%, en segundo lugar las rodillas con un 22%, en tercer lugar tobillos con un 15%, en cuarto lugar columna lumbar con un 9.3% y en quinto lugar codos y cadera ambos con un 5.8%. Al hacer una comparación la literatura, esta reporta que los sitios más comúnmente afectados son manos/muñecas con un 60.4%, rodillas con un 59.7%, columna con un 54%, tobillos en un 51.8% y cadera en un 42.5%. En nuestro análisis, ninguna de nuestras pacientes abandonó el tratamiento (fig. 4).

La prevalencia del dolor muscular (mialgias) atribuido a la toma de exemestano fue la misma en extremidades inferiores y superiores, cada una en 11 pacientes que representan el 12.8%. En la literatura se ha reportado que los AI pueden provocar bochornos (66.8%), artralgias (63.9%), astenia (61%) y dolor muscular (58.5%)(fig. 5).

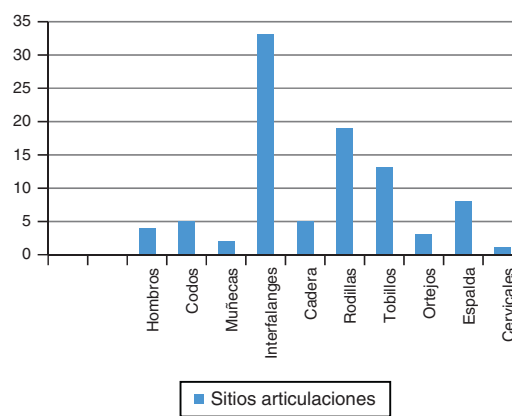


Figura 4 Sitios articulares de dolor.

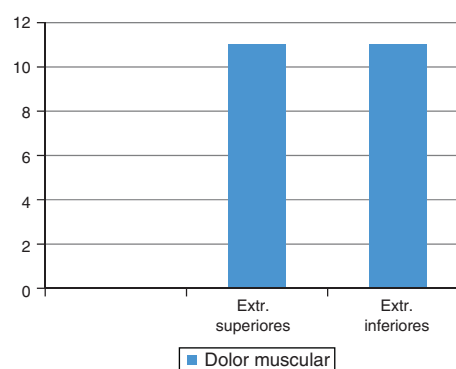


Figura 5 Sitios musculares de dolor.

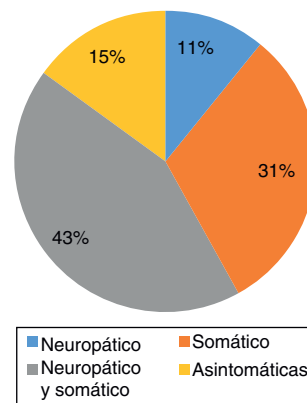


Figura 6 Características del dolor.

Las características del dolor fueron evaluadas dependiendo de la sensación descrita por las pacientes y se clasificaron en 3 grupos, donde el 11% fue de tipo neuropático, el 31% somático y el 43% de las pacientes presentaron ambos tipos de dolor (neuropático/somático); el 15% permanecieron asintomáticas (fig. 6).

El 46.51% de las pacientes presentaron un dolor continuo, en el 38.37% fue intermitente y el 15% fueron asintomáticas (fig. 7).

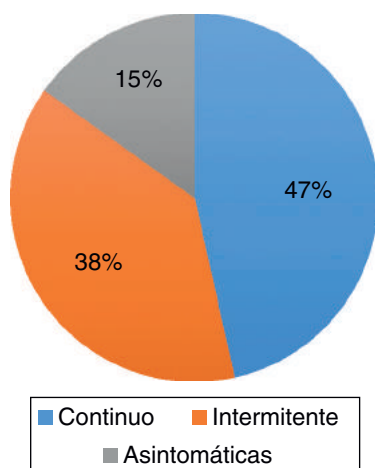


Figura 7 Frecuencia del dolor.

Conclusión

A partir de este análisis se puede comprobar que existe relación entre la administración de AI con la presencia y/o exacerbación del dolor articular en pacientes con cáncer de mama, la cual es la hipótesis de nuestro protocolo de investigación.

En comparación con la literatura reportada, nuestras pacientes no abandonaron su tratamiento a pesar de la intensidad del dolor. Concordamos en los sitios reportados más frecuentes con artralgias y mialgias sin cambios significativos con lo ya descrito. Los síntomas musculoesqueléticos en mujeres tratadas con AI representan un problema de salud, cuya etiología aún se desconoce, lo que conduce a la necesidad de identificar los mecanismos que causan su

toxicidad y a enfocarnos en determinar factores predictivos y evaluaciones prospectivas que nos lleven a mejorar y prevenir la aparición de dichos síntomas. El manejo efectivo de estos síntomas es prioritario para mejorar la adherencia al tratamiento, lo que mejorará los resultados, y por tanto disminuirán las recurrencias del cáncer de mama.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: New evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res.* 2011;13:205.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. 2011.
3. Breast Cancer Res Treat. Author manuscript; disponible en: PMC 2011 Abril 25.
4. Le Bail J, Liagre B, Vergne P, Bertin P, Beneytout J, Habrioux G. Aromatase in synovial cells from postmenopausal women. *Steroids.* 2001;66:749-57.
5. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2594-8.
6. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science.* 1980;210:193-5.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Validación del test Meaning in Life Scale (MILS) modificado para evaluar la dimensión espiritual en población chilena y latinoamericana con cáncer en cuidados paliativos



Guido Schiappacasse Cocio^{a,*} y Patricio González Soto^b

^a Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar, Chile

^b Departamento de Farmacología, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, Chile

Recibido el 2 de marzo de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 11 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Espiritualidad/cáncer;
Espiritualidad/cuidados paliativos;
Validación test espiritualidad

Resumen

Introducción: La espiritualidad abarca aspectos vivenciales de reconocimiento de una sensación de paz, unión y sentido de trascendencia. En oncología el desarrollo de la espiritualidad se asocia con menos síntomas depresivos y ansiosos y con una mejor calidad de vida. El objetivo de este estudio es validar un test que mida el grado de espiritualidad en la población oncológica en cuidados paliativos de origen latinoamericano, conocimiento con el que no contamos en la literatura. Se plantea como hipótesis alterna la posibilidad de validación del test de MILS modificado, porque tiene ventajas importantes sobre otros test validados en población oncológica.

Material y método: Estudio transversal con $n = 150$ en que se utilizó para su validación el instrumento alpha de Cronbach y coeficiente Kappa de Cohen. También se correlacionó mediante estadística de Pearson variables sociodemográficas, calidad de vida y creencia en la vida ultraterrena con lo espiritual.

Resultados: Se valida este test con altos valores psicométricos. Además, a mayor edad es menor el nivel de significado de vida; a mayor edad y en el sexo femenino es mayor el beneficio que se otorga a lo espiritual. Y a mayor calidad de vida y en el grupo con creencia en una vida ultraterrena es mayor el sentimiento de plenitud espiritual.

Discusión: Se valida por primera vez un test específico para espiritualidad para la población oncológica en cuidados paliativos latinoamericana.

Conclusión: Lo anterior permitirá futuras investigaciones en esta población específica.

© 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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. 5 Poniente 325, departamento 701, Viña del Mar, V región; país Chile, Tel.: +(56) (032) 3184844; Celular: 59021201.

Correo electrónico: gk.schiapp@hotmail.com (G. Schiappacasse Cocio).

KEYWORDS

Spirituality/cancer;
Spirituality/palliative
care;
Spirituality validation
test

Validation of Meaning in Life Scale modified to evaluate the spiritual dimension in a Chilean and Latin-American cancer population on palliative care

Abstract

Introduction: Spirituality includes existential aspects of recognition of a sensation of peace, union and transcendence. In oncology, the development of the spirituality is associated with less depression and anxiety symptoms and a better quality of life. The aim of this study is to validate a test that measures the degree of spirituality in a population of Latin-American origin with cancer taken into care palliative care. There are no references to this in the literature. The possibility of validating a modified version of the Meaning in Life Scale (MILS) seems to be an alternative as it has important advantages on other test validated in population with cancer. **Material and methods:** A cross-sectional study was conducted on 150 patients in order to validate the scale. Pearson statistics were used to find associations between demographic variables, quality of life, and belief in beyond, and the spiritual dimension.

Results: This test is validated with high psychometric values. Furthermore, it showed that the higher the age, the lower is the meaning in life, and higher age and in females there is a greater benefit from the spiritual dimension, and a better quality of life. The group with belief in the beyond felt spiritual fullness.

Discussion: A specific test for spirituality in a Latin-American population with cancer on care palliative care is validated by the first time.

Conclusion: The previous results will allow future investigations in this specific population.

© 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 espiritualidad abarca aspectos vivenciales, bien relacionados con las prácticas religiosas bien con el reconocimiento de una sensación generalizada de paz y unión. Este concepto es parte de todas las culturas y es el marco en que se busca un propósito fundamental o trascendente a través de la religión u otras vías. En cambio, la religión es el conjunto específico de convicciones y prácticas relacionadas con un credo o denominación conocida. La religión está determinada en gran medida por la enseñanza de los padres en la infancia y la cultura en que se vive, pero la espiritualidad es una capacidad humana de carácter universal, que no necesariamente se expresa en la religión. Así, con un $n = 369$ en la ciudad de New York, en que se estudió pacientes con cáncer, el 66% se representaba a sí mismo como espiritual pero no religioso¹.

Como vemos, el concepto de espiritualidad es más amplio que el de religiosidad, y puede o no contenerla. A su vez, el que practica los credos religiosos puede gozar de un beneficio y paz espiritual o no. Y está claro que es difícil definir el concepto de espiritualidad; sin embargo, las definiciones más operacionales se enfocan en sentimientos accesibles, como la sensación de paz interior, significado de la existencia y propósito de la vida.

Ahora bien, investigando en espiritualidad aplicada a la oncología y los cuidados paliativos, en la literatura se describe que el bienestar espiritual se relaciona con la capacidad de los pacientes oncológicos de seguir disfrutando de la vida pese a los altos grados de dolor o cansancio oncológico²; el bienestar espiritual se relaciona inversamente con sentimientos depresivos³; y el aumento de la sensación de propósito interior y paz se ha relacionado con

menor incidencia de depresión, al tiempo que el grado de religiosidad no guardó relación con la depresión porque se puede cumplir con los credos y ritos de una religión pero no gozar de paz espiritual⁴.

En pacientes con cáncer de mama con $n = 418$, un mayor grado de propósito y paz se relacionó con disminución de síntomas depresivos por más de 12 meses, mientras que si estas variables eran menores se describían mayores síntomas depresivos⁵.

La relación entre la etnia y la espiritualidad fue investigada en un estudio cualitativo con $n = 161$ correspondientes a sobrevivientes de cáncer de mama. En las entrevistas personales el 83% habló de ciertos aspectos de su espiritualidad. Un mayor porcentaje de afroestadounidenses, latinos y personas que se identificaron como cristianas fueron más propensas a sentirse reconfortadas por Dios que otros grupos⁶.

Ahora bien, la mejor evidencia disponible muestra que altos grados de bienestar espiritual mejoran los síntomas de depresión y la calidad de vida en los pacientes oncológicos. Pero ¿con que test de evaluación de la dimensión espiritual contamos?

Dentro de los instrumentos estandarizados desarrollados específicamente para pacientes con cáncer tenemos:

- a) *Duke Religious Index* (DRI): tiene la ventaja de ser breve (5 puntos) y tiene propiedades psicométricas razonables⁷. Se le critica que es más útil para evaluar participación religiosa en lugar de espiritualidad y guardar correlaciones bajas o modestas con el bienestar psicosocial.
- b) *Systems of Belief Inventory* (SBI-15R): es fácil de aplicar al medir 2 dominios (existencia e importancia de

creencias y prácticas religiosas y espirituales; y valor del apoyo de una comunidad religiosa y espiritual), presenta preguntas bien formuladas y cuenta con un alto grado de desarrollo psicométrico⁸. Se le critica que presume fe en Dios, no pudiendo evaluar población atea o agnóstica que puede tener una orientación espiritual.

- c) *Spiritual Transformation Scale* (STS): mide los cambios espirituales tras el diagnóstico de cáncer conteniendo 2 subescalas (crecimiento espiritual y declive espiritual)⁹. Es el único test que es específico en cuanto a los cambios en lo espiritual a partir del diagnóstico, y tiene un grado de desarrollo psicométrico aceptable. Dentro de sus limitaciones cuenta con 40 puntos que lo hace de más compleja aplicación, y se ha estudiado casi en su totalidad en personas cristianas, no permitiendo evaluar población atea o agnóstica.
- d) *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being* (FACIT-Sp): es parte de una serie sobre calidad de vida de la evaluación funcional de la terapia oncológica (FACT) utilizada de manera generalizada¹⁰. Dentro de los 12 puntos de la escala general 2 factores (fe, propósito y paz) evalúan la espiritualidad. Tiene un alto grado de desarrollo psicométrico, su aplicación no presupone creencia en Dios permitiendo evaluar población atea o agnóstica, se formuló en población oncológica étnicamente diversa y sus puntuaciones totales en el FACIT-Sp tienen una correlación alta en el transcurso del tiempo (27 semanas). Se le puede criticar que el factor propósito y paz no parecen mejorar de forma sustancial las relaciones con otros indicadores de bienestar de la escala general, siendo limitada su validación cruzada¹¹, y esta es una subescala dentro de otra general que estudia calidad de vida; por ende, las conclusiones de una subescala que mide espiritualidad siempre son más limitadas que de un test diseñado exclusivamente para la dimensión que pretende analizar esta subescala.

Hemos visto la importancia de la dimensión espiritual en la calidad de vida en pacientes oncológicos, y hemos analizado las ventajas y las desventajas de las escalas validadas para medir la espiritualidad en esta población específica.

Ahora bien, dado que en población específicamente chilena y latinoamericana oncológica en cuidados paliativos no se ha validado ningún test que mida la espiritualidad (salvo en población colombiana¹²); el propósito de este estudio es validar un test sobre espiritualidad en esta población que sufra de neoplasias avanzadas en cuidados paliativos, dado que si logramos nuestro objetivo podremos avanzar en futuras investigaciones en este importante tópico en nuestra población. Se plantea como hipótesis alterna la utilidad y características psicométricas adecuadas del test Meaning in Life Scale (MILS) modificado para evaluar grado de espiritualidad en población chilena y latinoamericana con enfermedad neoplásica avanzada en cuidados paliativos.

Material y método

Se eligió el test MILS¹³ para estudiar su validación en población chilena y latinoamericana oncológica en cuidados paliativos porque tiene las ventajas de estar en su conjunto

especialmente diseñado para medir lo espiritual y no corresponder a una subescala, se construyó sobre un modelo teórico firme que incorpora los componentes de lo espiritual investigados por Vachon et al.¹⁴, se validó en población oncológica de características diferentes, consideró la dimensión intra, inter y transpersonal de lo espiritual, se pudo aplicar a población atea y agnóstica y contó con cantidad de ítems de tamaño adecuado sin caer en excesiva cantidad de preguntas, lo que facilitó su aplicación y el mejor entendimiento de los investigadores que lo aplicaron y los pacientes que lo contestaron.

Se obtuvo el consentimiento de los autores del test original, la aprobación del comité ético del centro donde se desarrolló el estudio (Centro Médico Integral de Villa Alemana, V región, Chile), el consentimiento informado de los pacientes y se siguieron las Normas de Helsinki.

Ahora bien, las escalas o variables que componen el test son: el *propósito de la vida*, que está compuesta por 7 ítems que miden el grado de realización personal y satisfacción con la vida que el paciente siente en la actualidad a partir de su situación personal y refleja el compromiso en actividades, comprensión de uno mismo y optimismo de cara al futuro (evalúa la dimensión espiritual intrapersonal). *Nivel de significado*, que cuenta con 7 ítems que indican el grado de valor que cada uno le otorga a la vida y el nivel de motivación para hacer cosas importantes, el nivel de sensación de integración con uno mismo y sobre la vida en general; y las creencias sobre la vida (estudia la dimensión intrapersonal). *Paz interior* que presenta 4 ítems que evalúan el grado de sensación interna de paz y armonía con uno mismo y los demás, de equilibrio personal consigo mismo y con los demás, experimentar cosas dentro de uno que le hacen sentirse bien consigo mismo y los que lo rodean y la presencia de afectividad positiva que proporciona tranquilidad, serenidad y bienestar (mide la dimensión espiritual intra e interpersonal). Y *beneficios de la espiritualidad*, que está constituida por 3 ítems que miden el grado de fuerza, fortaleza y consuelo que proporciona la fe religiosa u otra creencia de tipo espiritual independiente de los sistemas tradicionales de religiosidad y creencia en el Dios de las religiones (evalúa la dimensión transpersonal).

Teniendo presente la fortaleza de este test en su construcción y alcance, se modificó para que todas las variables o escalas y sus respectivos ítems vayan en la misma dirección de evaluación; vale decir en una dirección positiva (o sea, se formuló cada enunciado en un sentido positivo, donde una mayor puntuación para cada ítem se asocia con un mayor nivel de espiritualidad, y una menor puntuación para cada ítem se asocia con un menor nivel de espiritualidad). Para ello se cambió el enfoque de negativo a positivo sin perder la orientación de la evaluación de los 7 ítems que conforman la escala *nivel de significado* y del primer ítem de la escala *paz interior*. De esta forma es posible determinar la consistencia interna del test, dado que ítems de direcciones opuestas (enunciados en sentido positivo y negativo) no permiten determinar esta consistencia interna.

Para las 2 primeras variables (*propósito y nivel de significado*) se contesta con una de las 6 alternativas de respuesta (desde muy en desacuerdo equivalente a 1 punto; hasta muy de acuerdo correspondiente a 6 puntos), y para las otras 2 variables (*paz y beneficios de la espiritualidad*) se responde con una de las 5 alternativas (desde nada en

Tabla 1 Test de MILS modificado*Propósito*

Preguntas: 1) realizado y satisfecho con la vida; 2) sensación de bienestar en relación con la dirección que ha tomado su vida; 3) más tranquilo respecto al futuro; 4) vida como experiencia más positiva; 5) mejor de cara al futuro; 6) encontrar nuevas metas y valores; 7) aprender más como persona

Nivel de significado

Preguntas: 8) la vida tiene más sentido; 9) valoro más la vida que antes; 10) disfruto más la vida; 11) comprendo mejor el significado de mi vida; 12) entiendo mejor quién soy, de dónde vengo y adónde voy; 13) tengo ahora una vida con menos conflictos e infelicidades que antes; 14) hago cosas importantes para mi habitualmente

Paz interior

Preguntas: 15) no tengo dificultad para sentirme en paz conmigo mismo y con los que me rodean; 16) sensación de equilibrio conmigo mismo y en mi relación con los demás; 17) encuentro cosas en mi interior que me hacen sentir bien conmigo mismo y los demás; 18) me siento lleno de paz

Beneficios de la espiritualidad

Preguntas: 19) fortaleza en mi fe u otra creencia de tipo espiritual independiente de los sistemas tradicionales de religiosidad y creencia en el Dios de las religiones; 20) consuelo en mi fe u otra creencia de tipo espiritual; 21) la enfermedad ha fortalecido mi fe u otro credo de tipo espiritual

absoluto correspondiente a 0 puntos hasta mucho equivalente a 4 puntos). Luego se reescalaron estas 5 alternativas en 6 para homogeneizar las puntuaciones con las 2 primeras variables y obtener puntuaciones totales comparables ($0 = 1$; $1 = 2,25$; $2 = 3,5$; $3 = 4,75$ y $4 = 6$). La puntuación global se obtiene de la sumatoria de las puntuaciones de los ítems considerando el sistema de reescalamiento de puntuaciones (el mismo procedimiento se utilizó en el artículo original de validación¹³). Además, se establecieron 2 grupos de respuestas, uno con alto valor espiritual (agrupando las opciones de respuestas algo de acuerdo, bastante de acuerdo y muy de acuerdo para los ítems 1 a 14, así como bastante y mucho en los ítems 15 a 21); y otro con bajo o moderado valor espiritual (agrupando las opciones algo en desacuerdo, bastante en desacuerdo y muy en desacuerdo para los ítems 1 a 14, así como nada, muy poco y algo en los ítems 15 a 21). Para las 2 primeras escalas la puntuación máxima es 42 (7 ítems por 6 puntos máximo por ítem) y para las otras 2 reescalando las puntuaciones es de 24 para *paz interior* (4 ítems por 6 puntos máximo por ítem) y de 18 para *beneficio de lo espiritual* (3 ítems por 6 puntos máximo por ítem), y para el test en su totalidad es de 126 (21 ítems por 6 puntos máximo por ítem)... Entonces, operacionalmente según el consenso del grupo investigador definió un alto valor de lo espiritual una puntuación desde un 70% del máximo hacia arriba (y bajo o moderado valor de espiritualidad un valor por debajo de 70%). Así, se consideró un alto valor de lo espiritual una puntuación mayor o igual a 29 para las 2 primeras escalas; para *paz interior* valor mayor o igual 17; para *beneficio de lo espiritual* mayor o igual a 13 y para el test global puntuación mayor o igual a 88. Valores para las escalas y test global inferiores a lo señalado se consideraron valor moderado a bajo en lo espiritual (tabla 1).

En este estudio de tipo transversal se aplicó el test entre los años 2012 a 2014 a 150 personas entre 20 y 80 años de edad (se consideró un $n = 100$ la muestra mínima necesaria para que el estudio tenga el poder estadístico necesario para validar un test psicométrico¹⁵), de ambos sexos (52% varones y 48% mujeres), de origen latinoamericano (70% de origen chileno, 10% mexicano, 5% argentino, 5% colombiano, 4% ecuatoriano, 4% peruano y 2% cubano), seleccionadas de

diversos centros médicos de la v región de Chile, con diversas neoplasias avanzadas en cuidados paliativos (adenocarcinomas 46%, tumores epidermoides 30%, otro tipo histológico 24%; de origen digestivo 44%, respiratorio 26,7%, mama 18%, otro origen 11,3%). Dos psicólogos especialista en test psicométricos aplicaron el cuestionario y el análisis estadístico fue realizado por un bioestadístico. Estos profesionales se caracterizaron por ser independientes del grupo de investigación y desconocer el objetivo y los pormenores del estudio para mantener el ciego del mismo.

End(s) point(s) primarios: validación del instrumento MILS modificado en población chilena y latinoamericana oncológica en cuidados paliativos. Para ello se determinó la consistencia interna o fiabilidad del test mediante la estadística alfa de Cronbach a partir de sus varianzas¹⁶; y la concordancia obtenida entre 2 observadores usando la estadística índice Kappa de Cohen¹⁷.

End(s) point (s) secundarios: se midió mediante la correlación de Pearson la relación entre variables de interés y el test global y sus escalas. Estas variables a saber son de tipo *sociodemográfico* (edad y sexo); nivel de *calidad de vida* evaluada mediante cuestionario QLQc30 (versión 3)¹⁸ (en donde si la puntuación es menor de 60 es mejor la *calidad de vida*, pero si la puntuación es igual o mayor a 60 se relaciona con deterioro en este aspecto de significación global); y *creencia en una vida ultraterrena* independiente de su credo religioso.

Para el análisis estadístico se usó el programa Stata versión 14.

Criterios de inclusión

Pacientes adultos según la legislación chilena vigente (18 años o más); presencia de enfermedad neoplásica avanzada en cuidados paliativos diagnosticada por oncólogo tratante; poseer habilidades comprensivas suficientes para entender las preguntas del test y sus medidas subjetivas (dichas funciones cognitivas se evaluaron mediante el instrumento SPMSQ¹⁹); estar al corriente del diagnóstico y haber expresado la posibilidad de morir (puntuaciones iguales o

mayores a 3 en escala de Ellershaw²⁰); hemoglobina más de 9 g/dl y perfil tiroideo, hepático y renal dentro de rangos normales; acceder a las entrevistas y firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Presencia de psicosis, demencia o deterioro orgánico cerebral (en caso de sospecha se evaluó por médico psiquiatra); existencia de lesiones orgánicas cerebrales como accidentes vasculoencefálicos (en caso de duda razonable se aplicó resonancia magnética nuclear encefálica); presencia de metástasis cerebrales (en caso de sospecha de dicho cuadro se evaluó mediante resonancia magnética nuclear encefálica con doble contraste con gadolinio); existencia de enfermedades metabólicas cerebrales (en caso de duda razonable se solicitó evaluación por internista y/o neurólogo); no acceder a las entrevistas y no aceptar ni firmar consentimiento informado.

Resultados

End point(s) primarios: considerando los 21 ítems del test y el cálculo de la fiabilidad o consistencia interna (capacidad de que la medición de lo observado se correlacione con la variable no observable que se quiere medir) mediante alfa de Cronbach utilizando sus varianzas, tenemos que la escala *propósito de la vida* presenta una mediana de 3,2, una desviación estándar de 1,08 y un alfa de Cronbach de 0,95; el *nivel de significado* tiene una mediana de 3,27, una desviación estándar de 1,09 y una fiabilidad de 0,95; la *paz interior* muestra una mediana de 4,03, una desviación estándar de 1,18 y una consistencia interna de 0,93; el *beneficio de la espiritualidad* refleja una mediana de 3,20, una desviación estándar de 1,73 y un alfa de Cronbach de 0,81; y la puntuación global del test muestra una mediana de 7,18, una desviación estándar de 3,62 y una fiabilidad de 0,91 (operacionalmente se consideró para alfa de Cronbach más de 0,9 excelente fiabilidad, 0,81 a 0,9 buena consistencia interna, 0,71 a 0,8 aceptable, 0,61 a 0,7 cuestionable, 0,51 a 0,6 pobre, 0,5 o menos inaceptable).

Ahora bien, utilizando el coeficiente Kappa de Cohen se determinó si la concordancia al aplicar el mismo test por los 2 psicooncólogos es debido al azar o superior a lo esperable por este. Para este efecto se les pidió a cada uno que para cada escala y para el test global determinaran el número de casos con alto valor de espiritualidad versus bajo o moderado valor de espiritualidad, desarrollando así una matriz de 2 por 2 con variables cualitativas dicotómicas (alto valor o bajo/moderado valor de lo espiritual) para 2 observadores diferentes, que permitió calcular la probabilidad de acuerdo a lo observado relativo entre los observadores —Pr(a)—, la probabilidad hipotética de acuerdo por azar —Pr(e)— y el coeficiente Kappa de Cohen.

Para la escala *propósito de la vida* tenemos un coeficiente de 0,82, para el *nivel de significado* un Kappa de 0,75, para la *paz interior* un coeficiente de 0,89, para *beneficios de lo espiritual* un Kappa de 0,94; y el coeficiente Kappa de Cohen para el test en su globalidad es de 0,85.

Para coeficiente Kappa de Cohen se determinó 0,81 a 1 muy buena concordancia, 0,61 a 0,8 buena, 0,41 a 0,60

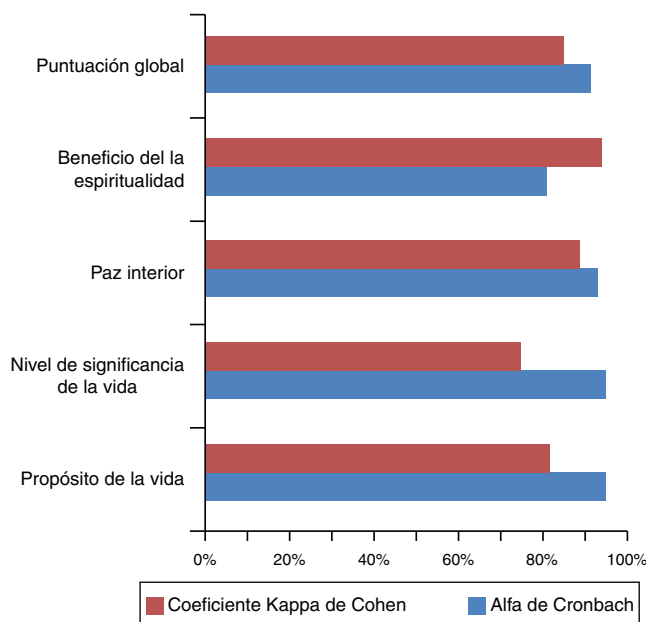


Figura 1 Valoración de la consistencia interna y grado de concordancia entre 2 observadores del test de MILS modificado.

moderada, 0,21 a 0,4 baja, 0 a 0,2 insignificante, menos de 0 ausencia de acuerdo (fig. 1).

End point(s) secundarios: en las variables *sociodemográficas* a mayor edad en esta población con cáncer avanzado decrece el significado que se le da a la vida ($r = -0,29$ con p menos de 0,01) y es mayor el beneficio que se le concede a lo espiritual ($r = 0,29$ con p menos de 0,01). Con respecto al *sexo*, son las mujeres en relación con los varones las que le otorgan un mayor beneficio a lo espiritual ($r = 0,24$ con p menos de 0,05). Con respecto a la *calidad de vida*, un mayor bienestar de nuestra población con enfermedad oncológica avanzada se correlaciona de forma positiva con un mayor sentimiento de espiritualidad ($r = 0,44$ con p menos de 0,001); otorgándole un mayor propósito a la vida ($r = 0,35$ con p menos de 0,001), un mayor significado a la vida ($r = 0,44$ con p menos de 0,001) y poseyendo un mayor sentimiento de paz interior ($r = 0,47$ con p menos de 0,001). Además, la *creencia en una vida ultraterrena*, independiente del credo religioso, se correlaciona con un mayor sentimiento de espiritualidad ($r = 0,44$ con p menos de 0,001); otorgándole un mayor propósito a la vida ($r = 0,32$ con p menos de 0,01), un mayor beneficio a lo espiritual ($r = 0,48$ con p menos de 0,001) y haciéndose de un mayor sentimiento de paz interior ($r = 0,29$ con p menos de 0,01). Se consideró coeficiente de correlación con significación estadística a partir de 0,20 con nivel de significación del 5%; a partir del 0,26 del 1%; y a partir del 0,33 del 0,1% (fig. 2).

Discusión

El test de MILS modificado presenta una excelente consistencia interna para las escalas *propósito de la vida*, *significado de la vida* y *paz interior*, una buena fiabilidad para la escala *beneficio de lo espiritual* y una consistencia interna

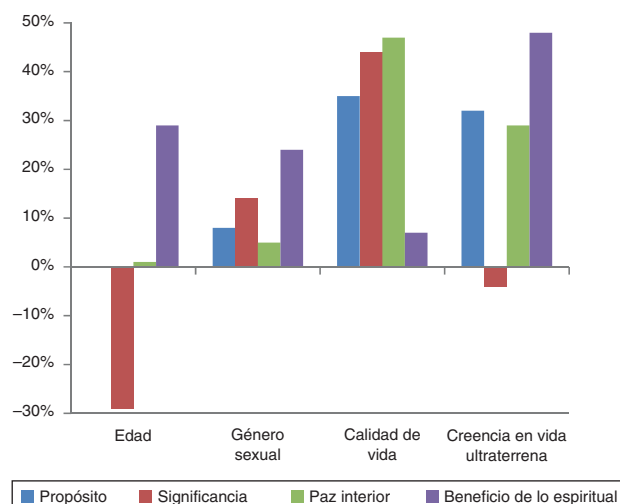


Figura 2 Correlación entre variables de interés y la dimensión espiritual.

excelente para el test en su globalidad. La concordancia entre 2 observadores es mayor de lo esperado por el mero azar, presentando una muy buena concordancia para las escalas *propósito de la vida*, *paz interior* y *beneficio de lo espiritual*, buena concordancia para la escala *significado de la vida* y una muy buena concordancia para el test en su globalidad. Además, este test al aplicarlo a población oncológica presenta ventajas sobre test validados previamente para población oncológica. Así, sobre el DRI tiene un mayor valor psicométrico, es de mayor utilidad para evaluar la dimensión espiritual y tiene una mayor correlación con la sensación de bienestar; en relación con el SBI-15R tiene la ventaja de poder ser aplicado a población agnóstica/atea; sobre el STS tiene un mayor valor psicométrico, se puede aplicar a población agnóstica/atea y es más fácil su aplicación, y en relación con el FACIT-Sp tiene la virtud de estar especialmente diseñado para evaluar lo espiritual, y no como una subescala (lo que le otorga una mayor validez en la evaluación de esta dimensión) y tiene una mayor correlación con la sensación de bienestar o calidad de vida, que le permite una mayor validación cruzada con esta importante variable. En relación con su correlación con otras variables en población oncológica paliativa, se observa que las personas de más edad tienen más problemas para encontrar significado a la vida, dado que por su edad se sienten más cerca de su muerte, independiente de la neoplasia que sufren, y por lo mismo le otorgan un mayor beneficio a lo espiritual. Las mujeres en relación con los varones le otorgan un mayor beneficio a lo espiritual, quizás por su rol psicosocial de protectoras o cuidadoras del hogar y los hijos. En relación con la calidad de vida esta variable se correlaciona en forma positiva con la dimensión espiritual evaluada con el MILS modificado, lo que le da una mayor validación cruzada a este test, y se confirma la correlación positiva entre calidad de vida/espiritualidad descrita en la literatura. Y con respecto a la creencia en una vida ultraterrena, esta creencia o sentimiento de fe en el más allá, independiente del credo religioso, se correlaciona de forma positiva con la dimensión espiritual.

Conclusión

Se acepta la hipótesis alterna, validando por primera vez un test que mide específicamente la dimensión espiritual en población de origen chileno y latinoamericano con cáncer avanzado en cuidados paliativos. Esto es de suma importancia para continuar estudios sobre lo espiritual en esta población en particular... El desafío está planteado.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que este estudio es de índole exclusivamente académica y que no existió ningún tipo de conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Clínica Ciudad del Mar, Centro Médico Integral, Centro-med y Clínica del Ánimo, en donde se reclutaron los casos para esta investigación.

Referencias

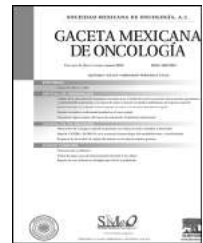
1. Astrow AB, Wexler A, Texeira K. Is a biopsychosocial-spiritual approach relevant to cancer treatment? A study of patients and oncology staff members on issues of complementary medicine and spirituality. *Support Care Cancer*. 2006;14:147-52.
2. Brady MJ, Peterman AH, Fitchett G. A case for including spirituality in quality of life measurement in oncology. *Psychooncology*. 1999;8:417-28.
3. Whitford HS, Olver IN, Peterson MJ. Spirituality as a core domain in the assessment of quality of life in oncology. *Psychooncology*. 2008;17:1121-8.
4. Nelson CJ, Rosenfeld B, Breitbart W. Spirituality, religion, and depression in the terminally ill. *Psychosomatics*. 2002;43:213-20.
5. Yanez B, Edmondson D, Stanton AL. Facets of spirituality as predictors of adjustment to cancer: Relative contributions of having faith and finding meaning. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77:730-41.
6. Levine EG, Yoo G, Aviv C. Ethnicity and spirituality in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2007;1:212-25.
7. Sherman AC, Plante TG, Simonton S. A multidimensional measure of religious involvement for cancer patients: The Duke Religious Index. *Support Care Cancer*. 2000;8:102-9.
8. Holland JC, Kash KM, Passik S. A brief spiritual beliefs inventory for use in quality of life research in life-threatening illness. *Psychooncology*. 1998;7:460-9.
9. Cole BS, Hopkins CM, Tisak J. Assessing spiritual growth and spiritual decline following a diagnosis of cancer: Reliability and validity of the spiritual transformation scale. *Psychooncology*. 2008;17:112-21.
10. Cella DF, Tulsky DS, Gray G. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11:570-9.
11. Canada AL, Murphy PE, Fitchett G. A 3-factor model for the FACIT-Sp. *Psychooncology*. 2008;17:908-16.
12. Sierra F. Validación para la utilización en Colombia de la escala FACIT-Sp para evaluación de bienestar espiritual en pacientes con cáncer. Universidad Nacional de Colombia; 2012. p. 1-115.
13. Jim HS, Purnell JQ, Richardson SA, Golden-Kreutz D, Andersen BL. Measuring meaning in life following cancer. *Qual Life Res*. 2006;15:1355-71.

14. Vachon M, Fillion L, Achille M. A conceptual analysis of spirituality at the end of life. *J Palliat Med.* 2009;12:53–9.
15. Campo-Arias A, Oviedo H. Propiedades psicométricas de una escala. La consistencia interna. *Rev Sal Pub.* 2008;10: 831–9.
16. Cronbach, Lee J. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika.* 1951;16:297–334.
17. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37–46.
18. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.
19. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433–41.
20. Ellershaw JE, Peat SJ, Boys LC. Assessing the effectiveness of a hospital palliative care team. *Palliat Med.* 1995;9:145–52.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante[☆]



Nicolás Ramírez-Torres^{a,*}, Ancizar Pérez-Puentes^b, Rodolfo Rivas-Ruiz^c,
Juan O. Talavera^c y Horacio Astudillo-de la Vega^d

^a Servicio de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º 3, Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^b Servicio de Oncología Médica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º 3, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^c Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, México

^d Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, Ciudad de México, México

Recibido el 11 de marzo de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 7 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia
neoadyuvante;
Respuesta patológica
completa;
Cáncer de mama
avanzado

Resumen

Objetivo: El objetivo primario fue evaluar la respuesta patológica completa (RPC) y del objetivo secundario, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante y periodos diferentes.

Pacientes y métodos: Las pacientes recibieron FE₁₀₀C (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 600 mg/m²) ya sea de 4 o 6 ciclos. El análisis de regresión logística de la predicción de la RPC se ajustó con factores predictores. Las curvas de Kaplan-Meier y riesgo proporcional de Cox fueron realizados.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes por grupo. Tras recibir 6 FE₁₀₀C se observó un incremento no significativo en la tasa de RPC (16.7%; $p = 0.283$). El análisis de regresión logística reveló que solo la etapa clínica IIIA (OR, 11; $p = 0.023$) fue factor predictivo de lograr una RPC. El análisis univariado reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor de tumores IIIA (82%; $p = 0.042$) y ganglios axilares negativos (96%; $p = 0.000$) en la supervivencia libre de enfermedad.

[☆] Este trabajo se presentó dentro del marco del XXXIII Congreso Nacional de Oncología llevado a cabo del 21 al 24 de octubre de 2015 en Cancún, Q. Roo, México. (Abstract: folio 122).

* Autor para correspondencia. Calzada Vallejo Esq. con Antonio Valeriano S/N, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México, México. Tel.: +(525) 55 5724 5900 ext. 23 615.

Correo electrónico: nicolasestudio14@yahoo.com.mx (N. Ramírez-Torres).

En el análisis multivariado, el grupo 4 ganglios positivos o más (razón de riesgos [HR], 19.6; $p = 0.003$) tuvo el peor pronóstico. El efecto del tratamiento no fue significativo para la RPC (HR, 3.9; $p = 0.184$) y número de ciclos administrados (HR, 1.3; $p = 0.412$) en la SLE.

Conclusión: Los datos muestran un incremento ligero en la efectividad (RPC) con 6 FE₁₀₀C, sin embargo no hubo posibilidad de mejorar las tasas de SLE y de ganglios negativos posquimioterapia comparado con un periodo de tratamiento más corto.

© 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/>).

KEYWORDS

Neoadjuvant chemotherapy;
Pathological complete response;
Advanced breast cancer

Prognostic impact of complete pathological response and lymph node status in patients with advanced breast cancer treated with high-dose neoadjuvant epirubicin

Abstract

Objective: The primary endpoint was to assess the pathological complete response (pCR) rate, and the secondary endpoint was to determine the survival of the patients with advanced breast cancer treated with high doses of neoadjuvant epirubicin, and for different treatment periods. **Patients and methods:** The patients received FE₁₀₀C (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m²) in either 4 or 6 cycles.

A logistic regression analysis was performed to identify the relationship of pCR with predictive factors. Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard were performed. The groups were compared using log-rank test.

Results: The study included 60 patients per group. A non-significant increase in the pCR rate (16.7%; $p = .283$) was observed after receiving 6 FE₁₀₀C. The logistic regression analysis revealed that only clinical stage IIIA (OR, 11; $p = .023$) was more likely to achieve a pCR. The univariate analysis showed a statistically significant difference in favour of IIIA tumours (82%; $p = .042$), and negative axillary lymph nodes (96%; $p = .000$) in disease-free survival. In the multivariate analysis, the group with more than 4 positive lymph nodes (hazard ratio [HR], 19.6; $p = .003$) had the worst prognosis. The treatment effect was not significant for the pCR (HR, 3.9; $p = .184$), or the number of cycles given (HR, 1.3; $p = .412$) on disease free survival.

Conclusion: The results show a slight increase in the effectiveness (pCR) with 6 FE₁₀₀C, however there was no chance of improving the disease-free survival and the post-chemotherapy negative lymph node rates compared with a shorter treatment period.

© 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 eficacia de las antraciclinas (doxorrubicina y epirubicina) han sido probadas como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y en el cáncer de mama operable¹⁻³. Hoy en día, la quimioterapia neoadyuvante (QN) es parte del manejo multidisciplinario seguido de cirugía y radioterapia. La QN ha demostrado varios beneficios al permitir la erradicación de micrometástasis, la reducción de volumen del tumor primario lo que permite la resección quirúrgica total o parcial en algunas pacientes⁴⁻⁶ y su eficacia ha demostrado un incremento más prolongado en la supervivencia libre de enfermedad^{2,3}.

El reporte de la respuesta clínica es común y la subetapificación clínica después de la QN no siempre proporciona evidencia definitiva de que el tamaño del tumor se ha reducido por completo^{2,3}. La expresión de los biomarcadores del tumor deben ser incorporados a las características clínicas para establecer un mejor tratamiento⁷⁻¹⁰.

Los resultados de varios ensayos han considerado como factores predictivos o de pronóstico de la QN a los ganglios linfáticos metastásicos^{5,6,11,12}, tamaño del tumor^{5,6,11}, el estado del receptor de estrógeno (RE)^{6,11}, y la expresión de varios marcadores biológicos (p53^{7-9,13}, Ki-67^{14,15}, c-erb2^{9,16}). Los hallazgos a menudo son variables, contradictorios y no concluyentes, se puede atribuir a varios factores como al diseño de los ensayos, la población heterogénea de pacientes, y a los diferentes regímenes quimioterapéuticos⁶⁻¹².

La epirubicina neoadyuvante ha demostrado su eficacia al incrementar la dosis de 100 a 150 mg/m² para obtener mejores resultados¹⁷⁻¹⁹. Todas estas observaciones pueden justificar un incremento escalonado de dosis altas de epirubicina durante los primeros meses de la QN.

El propósito de este estudio fue evaluar el impacto pronóstico de las pacientes con respuesta patológica completa (RPC) y con afección ganglionar persistente posterior al uso de epirubicina neoadyuvante con dosis alta (100 mg/m²) ya sea de 4 ciclos o 6 ciclos.

Pacientes y métodos

Selección de las pacientes

Este estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo registró un total de 120 pacientes consecutivas de febrero de 2003 a diciembre de 2010. Las pacientes fueron tratadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, al término de la QN se programó cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante para las pacientes con tumor residual.

Se eligieron pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama en estadio IIIA, IIIB y IIIC sin evidencia de metástasis a distancia de acuerdo a las normas del American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002)²⁰.

Los criterios de inclusión, de exclusión, metodología de estudios de laboratorio y de gabinete además del tipo de cirugía, radioterapia y hormonoterapia se describen en estudio previo²¹.

Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes fueron tratadas con 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² (FE₁₀₀C) el día 1, cada 21-28 días sin apoyo de factores de crecimiento hematopoyético, los fármacos fueron aplicados por vía intravenosa. La primera cohorte (n = 60) recibió 4 ciclos (4 FE₁₀₀C) que inició de febrero de 2003 hasta diciembre de 2004 y a partir de enero de 2005 en adelante, la segunda cohorte (n = 60) recibió 6 ciclos (6 FE₁₀₀C) de acuerdo con la práctica habitual de la época.

Criterios de respuesta

La respuesta clínica de acuerdo a la OMS²² y la respuesta patológica de acuerdo al criterio de Chevallier²³ se describen en estudio previo²¹. Los resultados parciales de estos parámetros fueron tomados en cuenta para este estudio para establecer diferencias en la supervivencia en ambas cohortes.

Seguimiento

Al término de la quimioterapia adyuvante, las pacientes fueron evaluadas cada 3 meses durante los primeros 2 años de seguimiento con examen físico y pruebas de función hepática, estos estudios se realizaron cada 6 meses durante los siguientes 3 años. Los siguientes estudios fueron realizados cada 12 meses durante 5 años: radiografía de tórax, radiografía ósea completa, ultrasonido abdominal y una mastografía. Si la paciente mostró pruebas elevadas de la función hepática o un ultrasonido abdominal anormal se realizó una tomografía abdominal computada.

Método estadístico

Los principales criterios de valoración fueron la tasa de efectividad (RPC, sin evidencia de células tumorales en la mama y en los ganglios linfáticos). Los criterios

secundarios de valoración fueron la tasa de respuesta objetiva (RO: RC + RP), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

Las variables categóricas basales muestran las frecuencias de la población de estudio. La prueba de chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher fueron usadas según tendencia para comparar variables categóricas y las tasas de respuesta clínica y patológica de ambas cohortes.

La SLE se midió a partir de la fecha de cirugía hasta la primera fecha de recaída de la enfermedad, fallecimiento o último seguimiento. La SG se midió a partir de la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del fallecimiento o último seguimiento. El tiempo fue medido en meses. Los siguientes eventos fueron considerados en la SLE: recidiva (locorregional, a distancia o ambos) y muerte por cualquier causa. Las pacientes vivas y abandonos fueron censurados.

Se utilizó el modelo de regresión logística para determinar la probabilidad de lograr una RPC y los factores predictivos incluidos en el análisis fueron: edad, estadio clínico, estado menopáusico, RE, RPg, HER2, grado histológico y número de ciclos administrados. Los resultados fueron expresados como razón de momios (por sus siglas en inglés OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y valores de *p* correspondientes.

Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier²⁴ y se empleó la prueba de rangos logarítmicos para comparar diferencias en ambas cohortes; el modelo de riesgo proporcional de Cox²⁵ se llevó a cabo para evaluar la influencia relativa de los factores predictivos y la prueba de rangos logarítmicos se realizó para comparar grupos. En ambos métodos se estimó la razón de riesgos (por sus siglas en inglés HR) con IC 95% y valores de *p* correspondientes. En el modelo de Cox las siguientes covariables fueron predefinidas: edad (< 50 años vs. > 50 años), estadio clínico (IIIB-C vs. IIIA), RE (negativo vs. positivo), HER2 (positivo vs. negativo, RPC (no vs. sí), número de ganglios positivos posquimioterapia (> 4 vs. 1-3 vs. 0) y número de ciclos (4 vs. 6). Además, se evaluó el impacto del estado del RE de acuerdo a la RPC en la SLE.

Todos los valores fueron de dos colas con un nivel de significación de 5% y un poder de 80%. Los análisis estadísticos fueron realizados en un software estadístico denominado SPSS versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Las características clinicopatológicas de ambas cohortes se comportaron de manera similar como se muestra en la tabla 1. Para el grupo entero, la mediana de edad fue de 51 años (límites: 28 a 74). De acuerdo con la enfermedad avanzada, 76 pacientes (63.3%) correspondieron a EC IIIA, 41 (34.1%) a EC IIIB y solo 3 (2.5%) a EC IIIC. El promedio del tamaño del tumor fue de 7.1 ± 2.3 cm debido al diagnóstico del cáncer en etapa avanzada. La mayoría de los tumores independientemente del tamaño del tumor correspondieron a RE positivo (66.6%) y HER2 negativo (73.3%).

Respuesta clínica

La tabla 2 muestra un incremento significativo en la tasa de RO a favor de la cohorte 6 FE₁₀₀C en comparación con la

Tabla 1 Características de las pacientes y del tumor

Característica	4 FE ₁₀₀ C n = 60 (%)	6 FE ₁₀₀ C n = 60 (%)	P*
<i>Edad, años</i>			
≤ 50	32 (53.3)	23 (38.3)	0.099
> 50	28 (46.7)	37 (61.7)	
<i>Tamaño del tumor ç</i>			
T2	4 (6.7)	7 (11.7)	0.381
T3	38 (63.3)	31 (51.6)	
T4	18 (30.0)	22 (36.7)	
<i>Estado ganglionar ç</i>			
N1	18 (30.0)	19 (31.7)	0.835
N2	40 (66.7)	40 (66.7)	
N3	2 (3.3)	1 (1.6)	
<i>Etapas clínicas ç</i>			
IIIA	40 (66.7)	36 (60.0)	0.561
IIIB	18 (30.0)	23 (38.3)	
IIIC	2 (3.3)	1 (1.7)	
<i>Grado histológico + SBR</i>			
BD	4 (6.7)	4 (6.7)	0.824
MD	38 (63.3)	41 (68.3)	
PD	18 (30.0)	15 (25.0)	
<i>Tipo histológico</i>			
Ductal invasivo	38 (63.3)	40 (66.7)	Ref.*
Lobular invasivo	18 (30.0)	14 (23.3)	0.472
Mixto invasivo	4 (6.7)	6 (10.0)	0.603
<i>Invasión linfovascular</i>			
Ausente	46 (76.6)	50 (83.3)	0.361
Presente	14 (23.4)	10 (16.7)	
<i>Receptor de estrógeno</i>			
Negativo	17 (28.3)	23 (38.3)	0.245
Positivo	43 (71.7)	37 (61.7)	
<i>Receptor progesterona</i>			
Negativo	21 (35.0)	31 (51.7)	0.065
Positivo	39 (65.0)	29 (48.3)	
<i>Estado del HER2</i>			
Negativo	42 (70.0)	47 (78.3)	0.409
Positivo	18 (30.0)	13 (21.7)	
<i>Triple negativo</i>			
No	49 (81.7)	46 (76.7)	0.500
Sí	11 (18.3)	14 (23.3)	

F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida; ç: 6.^a edición de la clasificación de TNM del AJCC; +SBR: escala Scarff-Bloom-Richardson.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

cohorte 4 FE₁₀₀C (85 vs. 65%, respectivamente; $p = 0.011$), esto incluye la respuesta clínica completa (RCc) del 33.3% (IC 95%, 21.2 a 45.5) con 6 FE₁₀₀C frente al 8.3% (IC 95%, 1.2 a 15.5; $p = 0.005$) con 4 FE₁₀₀C. Para el grupo entero, se observó por evaluación clínica una reducción del tumor $\geq 50\%$ posquimioterapia en 90 casos (75%). De este grupo se obtuvo una RCc en 26 pacientes (28.8%) con tumores T2-3 y en solo 3 casos (3.3%) con tumores T4. Ninguna paciente

tuvo progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo a la cirugía.

Respuesta patológica

Aunque los datos mostraron un ligero incremento en la tasa de RPC a favor de 6 FE₁₀₀C en comparación con 4 FE₁₀₀C (16.7 vs. 10%, respectivamente; $p = 0.283$), en la

Tabla 2 Tasa de la respuesta clínica y respuesta patológica posquimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado

Tipo de respuesta	4 FE ₁₀₀ C		6 FE ₁₀₀ C		P*
	n = 60 (%)	RO	n = 60 (%)	RO	
<i>Respuesta clínica</i>					
RCc	5 (8.3)	65.0%	20 (33.3)	85.0%	0.011
RCp	34 (56.7)		31 (51.7)		
EE	21 (35.0)		9 (15.0)		
<i>Respuesta patológica completa (RPc)</i>					
Sí	6 (10.0)		10 (16.7)		0.283
No	54 (90.0)		50 (83.3)		

C: ciclofosfamida; E: epirubicina; EE: enfermedad estable; F: 5-fluorouracilo; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta clínica parcial; EE: enfermedad estable; RO: respuesta objetiva (RCc + RCp).

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Tabla 3 Correlación entre el estado ganglionar axilar patológico y número de ciclos

	Número de ganglios axilares involucrados posquimioterapia				P*
	0 ganglios n (%)	1-3 ganglios n (%)	4-9 ganglios n (%)	>10 ganglios n (%)	
Número de ciclos:					
4 ciclos	20 (33.3)	19 (31.7)	17 (28.3)	4 (6.7)	.847
6 ciclos	21 (35.0)	17 (28.3)	20 (33.3)	2 (3.3)	

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

interacción del tratamiento la diferencia no alcanzó la significación estadística (tabla 2).

La ocurrencia de ganglios linfáticos axilares negativos posquimioterapia fue similar para 4 FE₁₀₀C y 6 FE₁₀₀C (33.3 y 35%, respectivamente; $p = 0.847$) (tabla 3).

Del grupo entero, 17 de las 37 pacientes (45.9%) con ganglio clínico N1 tuvieron ganglios patológicos positivos (pN+). Con enfermedad N2, 58 de 79 pacientes (73.4%) tuvieron pN+, y solo 6 pacientes (5%) tuvieron más de 10 pN+.

El grupo de pacientes con RPc tuvieron menor tasa de recidivas a distancia en comparación con aquellas que tenían una respuesta tumoral incompleta (6.2 vs. 24%, respectivamente; $p = 0.107$), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Las pacientes del grupo con respuesta tumoral primaria incompleta tenían más probabilidad de presentar recidiva a distancia en los primeros 24 meses después de cirugía en comparación con las pacientes que tuvieron recidiva a distancia después de 24 meses (57.6% [n = 15] v 42.3% [n = 11], respectivamente; $p = 0.530$), independientemente del número de ciclos.

La aparición de las recidivas de acuerdo con la condición del tumor con RE, los datos mostraron una mayor ocurrencia de recidiva a distancia en el grupo de pacientes con tumores RE positivo en 74% (n = 20) y estas ocurrieron en los primeros 24 meses en el 50% (n = 10), independientemente del tamaño del tumor.

Predicción de la RPc

En el análisis univariado y multivariado del modelo de regresión logística solo un factor tuvo mayor probabilidad

de lograr una RPc, el estadio clínico con OR de 11 ($p = 0.023$) y OR de 11.6 ($p = 0.020$), respectivamente. En cambio, el análisis multivariado de la regresión logística no mostró diferencias con respecto al RE positivo (OR, 1; $p = 0.902$) y 6 ciclos administrados (OR, 2; $p = 0.217$) (tabla 4).

Análisis univariado

La tabla 5 muestra la supervivencia de acuerdo a los factores pronósticos posquimioterapia. El análisis univariado reveló que la etapa clínica y número de pN+ fueron los factores independientes de la SLE y de la SG.

Los tumores etapa IIIA en comparación con tumores etapa IIIB-C fue un factor significativo para la SLE (82 vs. 61%, respectivamente; $p = 0.042$) y para la SG (80 vs. 58%, respectivamente; $p = 0.049$) (tabla 5 y fig. 1).

El número de pN+ también fue un factor pronóstico independiente, las pacientes con pN0 y con menor número de pN+ (1-3) comparado con aquellas que tenían más de 4 pN+ tuvieron una mejor SLE (97, 63, 59%, respectivamente; $p = 0.000$) y una SG (96, 61, 57%, respectivamente; $p = 0.000$) (tabla 5 y fig. 2). De las 79 pacientes con pN+ posquimioterapia, 25 (31.6%) desarrollaron metástasis a distancia y del grupo con pN0 solo un caso tuvo una recidiva sistémica (6.2%).

Las pacientes con una RPc (92%; $p = 0.061$) y aquellas que recibieron un número mayor de ciclos administrados (76%; $p = 0.210$) tuvieron un impacto favorable en la SG, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística como lo muestra la tabla 5.

Tabla 4 Factores predictores para alcanzar una RPC de acuerdo con el análisis de regresión logística, ($n = 120$)

Modelo de regresión logística:		Univariado			Multivariado		
Variable	<i>n</i>	OR	IC 95%	<i>P</i> *	OR	IC 95%	<i>P</i> *
<i>Etapla clínica:</i>							
IIIB-C	44	1			1		
IIIBA	76	11.0	1.40 - 86.4	0.023	11.6	1.47 - 92.4	0.020
<i>Estado del RE:</i>							
Negativo	40	1			1		
Positivo	80	1.1	0.36 - 3.46	0.849	1.0	0.32 - 3.54	0.902
<i>Estado HER2:</i>							
Positivo	32	1			1		
Negativo	88	1.1	0.32 - 3.71	0.871	1.1	0.31 - 4.00	0.857
<i>Número ciclos:</i>							
4 ciclos	60	1			1		
6 ciclos	60	1.8	0.61 - 5.31	0.287	2.0	0.66 - 6.24	0.217

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RE: receptor de estrógeno; RPC: respuesta patológica completa.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Tabla 5 Análisis univariado de la SLE y SG para factores predictores, ($n = 120$)

Variable	<i>n</i>	Eventos	SLE 5 años (%)	<i>P</i> *	muerdes	SG 5 años (%)	<i>P</i> *
<i>Etapla clínica</i>							
IIIA	76	13	82	0.042	13	80	0.049
IIIB-C	44	14	61		14	58	
<i>Ganglios axilares</i>							
0	41	1	97	0.000	1	96	0.000
1-3	36	10	63		10	61	
> 4	43	16	59		16	57	
<i>RPc</i>							
Sí	16	1	93	0.071	1	92	0.061
No	104	26	71		26	68	
<i>Receptor estrógeno</i>							
Negativo	40	6	83	0.198	6	82	0.222
Positivo	80	21	70		21	68	
<i>Número de ciclos</i>							
Seis	60	11	77	0.293	11	76	0.210
Cuatro	60	16	71		16	69	

RPC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Análisis multivariado

Los factores predictivos fueron previamente predefinidos. De los cuales, solo un factor parece ser independiente para la SLE y SG, el estado ganglionar.

El análisis multivariado de Cox afirmó que el número de pN+ es un factor pronóstico independiente de la SG, particularmente el subgrupo de 4 pN+ o más tuvo el peor pronóstico con HR de 19.3 (IC 95%, 2.5-147; $p = 0.004$). En cambio, no hubo diferencia significativa para el mayor número de ciclos

administrados (HR, 1.4; $p = 0.331$) y para la RPC (HR, 4.1; $p = 0.170$) en la SG (tabla 6 y fig. 3).

Para el grupo entero, durante el seguimiento con una mediana de 53 meses (límites, 12- 85 meses) del grupo RPC, solo un caso presentó recidiva a distancia. En cambio, el grupo de pacientes con tumor residual presentaron recidiva a distancia en 15 pacientes de la cohorte 4 FE₁₀₀C y en 11 pacientes de la cohorte 6 FE₁₀₀C. Además, en la cohorte 4 FE₁₀₀C hubo una recidiva local asociada con enfermedad sistémica, y una muerte debido a complicaciones por

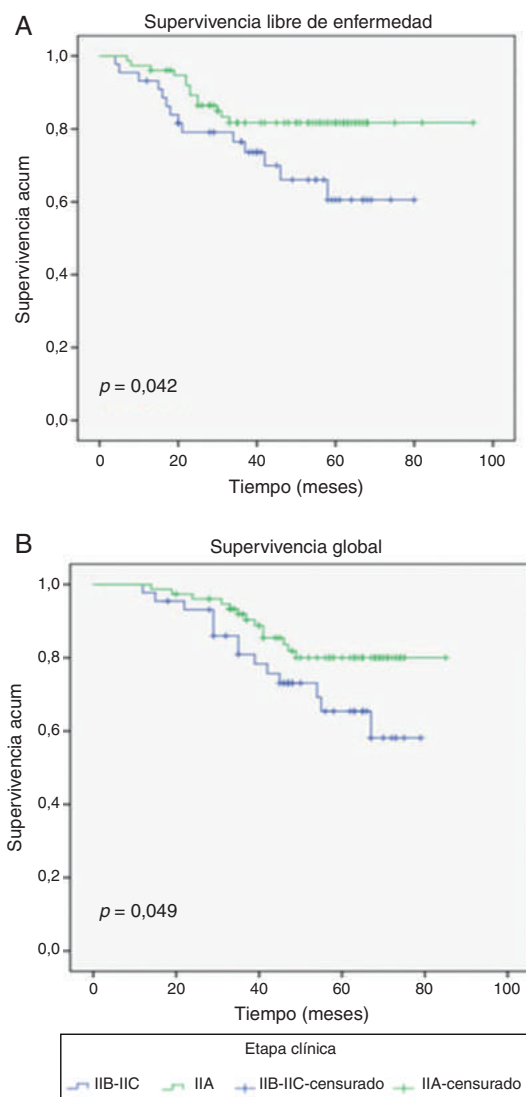


Figura 1 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier de acuerdo a la etapa clínica de las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las pacientes con tumores EIIA tuvieron una mejora significativa en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

insuficiencia renal avanzada sin enfermedad neoplásica. En ambas cohortes, todas las pacientes con tumor residual que tuvieron una recidiva a distancia posterior a la QN han muerto.

La mediana de seguimiento de la SLE fue de 42 meses (límites, 7 a 95) para 4 FE₁₀₀C y de 46 meses (límites, 4 a 69) para 6 FE₁₀₀C. La mediana de seguimiento de la SG fue de 49 meses (límites, 14 a 85) para 4 FE₁₀₀C y de 56 meses (límites, 12 a 75) para 6 FE₁₀₀C. La ventaja de supervivencia total observada en las pacientes tratadas con 4 FE₁₀₀C se relaciona con el periodo inicial de selección de las pacientes.

Discusión

Nuestro estudio reveló un ligero incremento de la tasa de RPC de las pacientes que recibieron 6 ciclos de epirubicina en esta población de estudio. Sin embargo, el CMLA se asocia

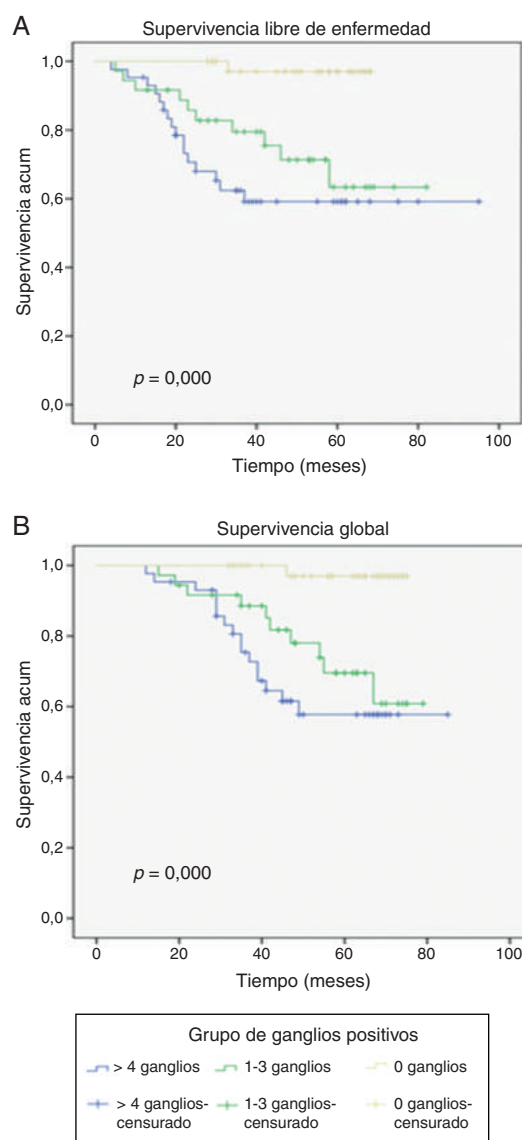


Figura 2 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier ajustado con 0, 1 a 3 y 4 o más ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las pacientes con 4 ganglios positivos o más tuvieron el peor pronóstico en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

con un mal pronóstico, y es difícil predecir el curso clínico incluso aún cuando los tumores tienen una RPC, debido a que las respuestas tienen diversos resultados a la quimioterapia. La mayoría de los casos son tratados satisfactoriamente con un tratamiento multidisciplinario, pero la tasa de mortalidad aún no ha disminuido para este grupo de pacientes^{2,3,6,7,26}.

Actualmente, la RPC se considera como el factor pronóstico más poderoso y se asocia con un incremento de la SLE a largo plazo. Un gran número de estudios han mostrado que las pacientes que han obtenido una RPC tienen una mejor SLE a 5 años (aproximadamente del 90%) en comparación con aquellas pacientes con tumor residual (menor del 60%)^{2,3,8}. La tasa de RPC también incluye el estado de los ganglios linfáticos patológicos^{6-12,27,28}.

Las tasas de recidiva local y sistémica varían de acuerdo con diferentes series, pero en general, las recidivas a

Tabla 6 Análisis multivariado de acuerdo con el modelo de Cox, ($n = 120$)

Variable	n	SLE			P*	SG		P*
		HR	IC 95%	HR		IC 95%		
<i>Ganglios:</i>								
0	41	1			1			
1-3	36	19.6	2.5-149	0.003	19.3	2.5-147	0.004	
> 4	43	12.4	1.5-97	0.017	12.1	1.7-95	0.016	
<i>Etapla clínica:</i>								
IIIA	76	1			1			
IIIB-C	44	1.8	0.8-3.9	0.126	1.7	0.8-3.7	0.149	
<i>Estado del RE:</i>								
Positivo	80	1			1			
Negativo	40	0.5	0.2-1.4	0.219	0.5	0.2-1.4	0.259	
<i>RPc:</i>								
Sí	16	1			1			
No	104	3.9	0.5-30	0.184	4.1	0.5-31	0.170	
<i>Núm. de ciclos:</i>								
6 FEC	60	1			1			
4 FEC	60	1.3	0.6-2.9	0.412	1.4	0.6-3.1	0.331	

HR: razón de riesgos; IC: intervalo de confianza; RE: receptor de estrógeno; RPc: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

distancia son dominantes. Un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de mama avanzado con RPc, aún experimentan recidiva sistémica (13-25%)^{6,10,28}.

El estado de los ganglios axilares posquimioterapia es otro factor pronóstico importante, varios estudios han evaluado que la QN reduce la incidencia de pN+^{12,29-34}, y el pronóstico es inversamente proporcional al número de pN+^{6,12,30,31}.

La ausencia de ganglios afectados puede reflejar la sensibilidad de los fármacos, al menos en algunos casos¹². Pocos estudios han evaluado la razón ganglionar posquimioterapia y las pacientes con una mayor razón ganglionar (también descrito como porcentaje de ganglios afectados) tenían un pobre pronóstico en la supervivencia. Estos estudios evaluaron el porcentaje de ganglios afectados en comparación con el número absoluto de ganglios afectados, señalando que este parámetro puede ser superior como factor indicador independiente en pacientes con cáncer de mama en estadio II / III^{35,36}.

Estudios moleculares han encontrado que las diferencias genéticas observadas en las células del tumor primario y de metástasis en los ganglios linfáticos axilares podrían explicar los diferentes resultados de quimiosensibilidad, esto repercute en la SLE^{12,30}.

Para el grupo entero en este estudio, el número de ganglios linfáticos axilares metastásicos residuales en el análisis multivariado de Cox fue un predictor independiente de la SLE, con una mediana de seguimiento de 45 meses el subgrupo de 4 pN+ o más ($p = 0.003$) tuvo un impacto negativo en el pronóstico.

Hay información suficiente del uso de las antraciclinas (doxorubicina, epirrubicina) como tratamiento de primera elección en la QN. Al emplear un mínimo de 3 a 4 ciclos se obtiene una baja tasa de RPc (3 al 16%)^{6,37-40}. Los ciclos adicionales pueden ser considerados para maximizar

la respuesta, de modo que, se han preferido 6 ciclos de antraciclinas como QN para obtener un mejor resultado en la tasa de RPc (15 al 24%)^{18,28,41,42}. Por lo tanto, 6 ciclos son mejores que 4 ciclos de FEC.

En este estudio el uso de un mayor número de ciclos de epirrubicina tuvo un ligero incremento no significativo ($p = 0.331$) en la SG. Los ciclos adicionales parecen reflejar una mayor eficacia en comparación con un periodo de tratamiento más corto^{7,18,32-34,43}. Otro beneficio de la QN es la posibilidad de cambiar a un régimen diferente si el tumor no responde^{32-34,43}.

El análisis de varios ensayos aleatorios han informado una probabilidad de obtener una mayor tasa de RPc para las mujeres con tumores RE negativos en comparación con tumores RE positivos independientemente del régimen, del fármaco o duración de la QN^{3,6,11,29,33,37,44}. En contraste con los estudios anteriormente mencionados, en este reporte los tumores RE positivos se correlacionaron favorablemente con una RPc. En cambio, la ausencia de expresión de los RE mostraron un favorable incremento no significativo (83%; $p = 0.198$) en la SLE a 5 años.

Aunque la muestra de este estudio no fue lo suficientemente grande, se pudo agrupar un número determinado de pacientes de acuerdo a la etapa avanzada. El estudio tiene ciertas limitaciones como: el análisis retrospectivo, la probabilidad de sesgo de selección en pacientes con esquema completo de QN y la baja tasa de RPc, este último, quizás debido relativamente a tumores demasiado grandes que podrían contribuir a debilitar el valor pronóstico de la RPc.

No obstante, nuestros resultados pueden ser lo suficientemente consistentes dado que nuestra población es homogénea en términos del apego de un tratamiento homogéneo con quimioterapia y cirugía. La cirugía fue realizada

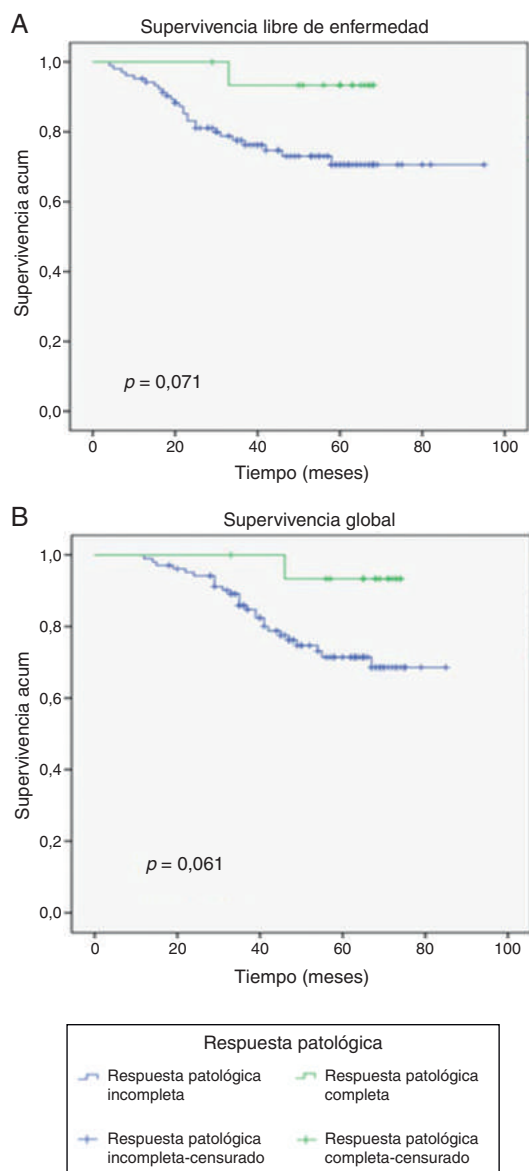


Figura 3 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier de acuerdo a la respuesta patológica de las pacientes con cancer de mama avanzado. Las pacientes con RPC tuvieron un ligero incremento no significativo en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

por dos cirujanos oncológicos y la quimioterapia fue aplicada por un oncólogo médico en una sola institución.

A pesar de un número limitado de eventos en cada cohorte, es posible sacar conclusiones definitivas de este estudio donde no se identificó un beneficio significativo en términos de la SLE y SG para aquellas pacientes que tenían una RPC en comparación con aquellas que tenían un tumor residual invasivo. Las pacientes del grupo con tumor residual con pN+ (>4) posquimioterapia han sido capaces de tener una buena expectativa de vida en ambas cohortes, una posible explicación es el sesgo de selección de pacientes con un número diferente de ciclos sin ser aleatorizados y al tamaño limitado de la muestra. Por lo tanto, los datos deben ser interpretados con cautela.

Conclusión

La epirrubicina es un fármaco quimioterapéutico de primera elección en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado. Aunque este estudio proporcionó información limitada para indicar un mejor régimen de quimioterapia para tratar el CMLA.

La duración de la quimioterapia es importante, en nuestro hospital, 6 ciclos de epirrubicina neoadyuvante con dosis alta de epirrubicina tuvo un incremento ligero en la tasa de efectividad (RPC), sin embargo no hubo posibilidad de mejorar las tasas de SLE y de ganglios axilares negativos en comparación con un periodo de tratamiento más corto.

Los resultados de una baja tasa de RPC en este estudio y el mal pronóstico en las pacientes con CMLA justifican el desarrollo de nuevas estrategias con fármacos citostáticos y esquemas diferentes para obtener mejores resultados.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1988;62:2507-16.
2. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004;170:983-94.
3. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist*. 2006;11:574-89.
4. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of the neoadjuvant chemotherapy, and external and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66:119-29.
5. Fisher B, Brown AM, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15:2483-93.
6. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:460-9.
7. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:621-6.
8. Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, et al. Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:3107-14.
9. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol*. 2003;14:406-13.

10. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:7098–104.
11. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93–100.
12. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al. Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:1480–7.
13. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6:50–6.
14. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Walker H, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133:1710–5.
15. Trihia H, Murray S, Price K, et al., International Breast Cancer Study Group. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—a surrogate marker? *Cancer.* 2003;97:1321–31.
16. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1997;3:593–600.
17. Van der Wall E, Rutgers EJT, Holtkamp MJ, et al. Efficacy of up-front 5-fluorouracil-epidoxorubicin-cyclophosphamide (FEC) chemotherapy with an increased dose of epidoxorubicin in high-risk breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1996;73:1080–5.
18. Mouret-Reyner MA, Abrial CJ, Ferriere JP, et al. Neoadjuvant FEC100 for operable breast cancer: eight-year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:303–7.
19. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORT-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003;21:843–50.
20. Singletary SE, Alfred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3628–36.
21. Ramírez-Torres N, Pérez-Puentes A, Astudillo-de la Vega H. Análisis de la efectividad de epirubicina neoadyuvante de alta dosis al usar 4 vs. 6 ciclos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Mex Mastol.* 2014;4:91–9.
22. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207–14.
23. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:223–8.
24. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457–81.
25. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Stat Soc B.* 1972;34:187–220.
26. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1–22.
27. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672–85.
28. Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2002;86:1041–6.
29. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:2012–7.
30. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 1988;176:502–9.
31. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg.* 1989;124:21–5.
32. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20:1456–66.
33. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21:4165–74.
34. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2676–85.
35. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:203–13.
36. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2910–6.
37. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:3412–7.
38. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment on Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224–37.
39. Gajdos C, Tarter PI, Estabrook A, et al. Relation of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002;80:4–11.
40. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4958–65.
41. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94:358–62.
42. Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, et al. 6 cycles of FEC vs. 6 cycles of epirubicin-docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19, 92a, 355.
43. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600–8.
44. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol.* 2000;11:1057–9.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Gefitinib concurrente con quimiorradiación en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado



Surendra Kumar Saini*, Shely Srivastava y Awadhesh Kumar Dixit

Departamento de Radioterapia y Oncología, J.K. Cancer Institute, Kanpur, Uttarpradesh, India

Recibido el 1 de enero de 2016; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimiorradiación;
Gefitinib;
Cáncer de cabeza y
cuello localmente
avanzado

Resumen

Antecedentes: La quimiorradiación es el tratamiento de referencia para el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo localmente avanzado, aunque solo unos cuantos pacientes sobreviven a largo plazo. Los novedosos agentes terapéuticos que actúan sobre los receptores EGFR han demostrado beneficios de supervivencia en el entorno paliativo y de radiosensibilización en estudios preclínicos. Comparamos la quimiorradiación concurrente basada en cisplatino frente a la quimiorradiación basada en cisplatino y gefitinib en pacientes con cáncer oro e hipofaríngeo locorregionalmente avanzado.

Métodos: Pacientes de entre 18 y 70 años de edad con carcinoma epidermoide oro-hipofaríngeo localmente avanzado (estadios III y IV, M0) fueron asignados aleatoriamente a radioterapia con cisplatino concurrente a 100 mg/m² los días 1, 23 y 43, o a radioterapia con cisplatino concurrente a la misma dosis más gefitinib 250 mg al día iniciado 2 semanas antes de comenzar la radioterapia y hasta el final de la misma. Los criterios principal y secundario de valoración fueron la supervivencia libre de progresión y global, respectivamente.

Resultados: De un total de 67 pacientes asignados aleatoriamente, a 32 se les administró cisplatino con radiación (brazo I) y a 35 cisplatino más gefitinib con radiación (brazo II). Las tasas de respuesta global (completa y parcial) fueron del 62 y el 71.42% en los brazos I y II, respectivamente, sin que se registraran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.605$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 24 meses en el brazo I, en tanto que en el brazo II fue de 35 meses ($p = 0.2877$), proporción de riesgo (HR) = 0.688; IC del 95%: 0.3346-1.4150). La mediana de supervivencia global fue de 31 meses en el brazo I y de 37 meses en el brazo II ($p = 0.4344$, HR = 0.7542; IC del 95%: 0.3661-1.5539). La enfermedad proliferativa mostró una tendencia hacia la significación en términos de respuesta, aunque no pudo alcanzar el nivel de significación ($p = 0.086$). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el perfil de toxicidad de los 2 brazos.

* Autor para correspondencia. Department of Radiotherapy and Oncology, G G Govt Hospital and MP Shah Medical College, Jamnagar 361008, Gujarat, India.

Correo electrónico: drsurensaini@gmail.com (S.K. Saini).

Conclusión: La combinación de gefitinib y cisplatino es bien tolerada en concurrencia con radiación, pero no presenta ningún efecto sorprendente sobre la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global, aunque se observaron resultados alentadores en la tasa de respuesta en la morfología proliferativa.

© 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/>).

KEYWORDS

Chemoradiation;
Gefitinib;
Locally advanced
head neck cancer

Gefitinib with concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer

Abstract

Background: Chemoradiation is standard treatment in locally advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancer but only few surviving for long term. Novel therapeutic agents targeting EGFR receptors demonstrated survival benefit in palliative setting and radiosensitization in preclinical studies. We compared cisplatin based concurrent chemoradiation with cisplatin and gefitinib based chemoradiation in patients with locoregionally advanced oro-hypo pharyngeal cancer.

Methods: Patients of oro-hypo pharyngeal squamous cell carcinoma with age between 18 and 70 and with locally advanced (stage III and IV, M0) were randomly assigned to receive either radiation with cisplatin 100 mg/m² on d1, 23 and 43 or radiation with cisplatin in same dose plus gefitinib 250 mg daily started two week before commencing radiotherapy till the end of radiation treatment. Primary and secondary end points were progression free and overall survival, respectively.

Results: Out of total 67 patients randomized, 32 received cisplatin with radiation (arm I) and 35 received cisplatin plus gefitinib with radiation (arm II). Overall response rates (complete and partial) were 62% and 71.42% in arm I and arm II, respectively, with no statistically significant difference ($P=.605$). The median progression free survival was 24 months for arm I while it was 35 months for arm II ($P=0.2877$, hazard ratio [HR]=0.688, 95% CI 0.3346-1.4150). The median overall survival was 31 months for arm I and 37 months for arm II ($P=.4344$, HR=0.7542, 95% CI 0.3661-1.5539). Proliferative disease showed trend towards significance in terms of response but could not reach the level of significance ($P=.086$). No statistically significant difference was found in toxicity profile of two arms.

Conclusion: Gefitinib and cisplatin combination is well tolerated concurrently with radiation but does not have impressive effect on response rate, progression free survival and overall survival, but encouraging result was seen in response rate in proliferative morphology.

© 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 cáncer de cabeza y cuello constituye el 5% de todos los cánceres a nivel mundial y es la sexta neoplasia maligna más común¹. Es la neoplasia maligna más frecuente en varones de la India y da cuenta del 23% de todos los cánceres². El cáncer de cabeza y cuello también constituye el 6% de todos los cánceres en las mujeres. La prevalencia desproporcionadamente más elevada de cáncer de cabeza y cuello en relación con otras neoplasias malignas en la India se debe al uso de tabaco en formas diversas, al consumo de alcohol y a las precarias condiciones socioeconómicas.

La quimiorradiación es el tratamiento de referencia para el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo localmente avanzado, con una supervivencia relativa a 5 años del 36.5 y el 26.8% (datos de SEER). Aproximadamente, entre el 50 y el 60% de los pacientes presenta recurrencia local de la enfermedad dentro de un periodo de 2 años y entre el 20 y el 30% de los sujetos afectados desarrolla enfermedad metastásica^{3,4}. En

los pacientes con enfermedad avanzada, la supervivencia no ha mejorado significativamente en los últimos 25 años a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y de radiación, así como en la quimioterapia. La investigación en biología molecular y anticuerpos monoclonales, la cual ha llevado al desarrollo de novedosos agentes terapéuticos que interactúan con vías biológicas selectivas en la célula cancerosa, ha generado recientemente considerable atención tras su utilización exitosa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Los estudios clínicos se han concentrado en los antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) y han revelado que la activación del EGFR promueve una multitud de vías de señalización importantes relacionadas con el desarrollo y la progresión del cáncer, y de manera importante, con la resistencia a la radiación⁵⁻⁷. Dado que la radioterapia (RT) desempeña un papel integral en el manejo del cáncer de cabeza y cuello de histología epidermoide, la inhibición de la vía del EGFR podría mejorar los esfuerzos

en la curación del cáncer. La cuestión a entender ahora es cuándo la aplicación de dichos inhibidores del EGFR es pertinente en un paciente en lo individual y cómo y cuándo deben combinarse estos fármacos con radiación y quimioterapia. El valor pronóstico-predictivo de la expresión del EGFR en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) se ha mostrado en varios estudios, entre ellos un análisis correlativo de los pacientes incorporados a un estudio fase III llevado a cabo por el Grupo Oncológico de Radioterapia⁸. En teoría, el bloqueo del receptor EGFR debería derivar en una inhibición del crecimiento tumoral y sensibilización a la radiación. El trabajo consignado en el presente artículo constituye un esfuerzo para recopilar información sobre la combinación de gefitinib con cisplatino y radiación en el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo, y encontrar si este novedoso agente puede ser incorporado al tratamiento convencional.

Métodos

Pacientes

El presente estudio con asignación aleatoria se llevó a cabo en el J.K. Cancer Institute, el cual es el centro más grande en el estado de Uttarpradesh en la India. Los criterios de elegibilidad consistieron en tener una edad superior a los 18 años y hasta los 70 años y presentar carcinoma epidermoide de orofaringe e hipofaringe, confirmado mediante análisis histológico o citológico. Todos los pacientes presentaban enfermedad locorregionalmente avanzada (estadio III o IV sin metástasis a distancia) sin tratamiento previo, un estado funcional de 1 o menos en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y pruebas funcionales hematológicas, renales y hepáticas adecuadas. Los pacientes debían ser médicamente aptos para la administración de quimiorradiación concurrente. Solo se incluyó a los pacientes que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio y para la publicación de los datos. Las evaluaciones iniciales incluyeron anamnesis, exploración física, evaluación dental, análisis hematológico y bioquímico, electrocardiografía, estudios de resonancia magnética o tomografía computarizada de la cabeza y el cuello, y radiografía de tórax. Cuando fue indicado o requerido, se llevaron a cabo otras investigaciones. El estudio fue aprobado por el comité de ética del GSVM Medical College de Kanpur.

Diseño del estudio

Tras la verificación de la elegibilidad, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en grupos de estudio en los que fueron tratados con radiación más cisplatino concurrente 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 o con radiación concurrentemente con cisplatino y gefitinib 250 mg al día por vía oral iniciado 2 semanas antes de comenzar la RT y administrado diariamente hasta completar la RT. La RT se administró en dosis convencionales de 2 Gy por fracción, 5 días a la semana hasta un total de 70 Gy irradiando la enfermedad primaria y las linfadenopatías macroscópicas. La irradiación ganglionar programada se efectuó utilizando 50-60 Gy dependiendo del riesgo. Durante la quimiorradiación, los pacientes fueron monitoreados clínicamente y con

pruebas de laboratorio y estudios de imagen cuando fue necesario.

El criterio principal de valoración, la supervivencia libre de progresión (SLP), se definió como el tiempo entre la asignación aleatoria y la progresión, la recidiva o el fallecimiento, lo que ocurriera primero. En los casos en que la progresión, la recidiva o el deceso no ocurrieron antes de la fecha de corte, los datos fueron censurados al momento de la última evaluación válida antes de la fecha de corte. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG) y los efectos tóxicos. Todos los pacientes recibieron medicación antiemética y de apoyo adecuada durante la quimioterapia.

La evaluación de la respuesta se llevó a cabo tras 4-6 semanas de la conclusión de la quimiorradioterapia y de ahí en adelante se llevó un seguimiento en intervalos de 1 a 3 meses. Cualquier sospecha de lesiones residuales o recurrentes se confirmó mediante biopsia con aguja o escisional. La evaluación de la respuesta se clasificó de conformidad con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) como respuesta completa (RC), respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva. A los pacientes con enfermedad residual o recurrente se les ofreció quimioterapia de rescate o posible intervención quirúrgica o tratamiento paliativo. Los pacientes se evaluaron semanalmente a fin de detectar efectos de toxicidad durante la radiación y posteriormente en cada visita de seguimiento, y se calificaron de conformidad con los Criterios de Morbilidad por Radiación Aguda y Crónica del Grupo Oncológico de Radioterapia (Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]). Las toxicidades que aparecieron después de 6 meses se consideraron toxicidades tardías, en tanto que las que se presentaron durante el tratamiento o hasta 6 meses tras el tratamiento se consideraron toxicidades agudas.

Análisis estadístico

Para las variables categóricas se utilizaron la prueba de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher, en tanto que para las variables continuas se compararon la media y la desviación estándar utilizando la prueba *t* para muestras independientes con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En todas las pruebas se aplicó un nivel de significación de 0.05 bilateral. Los datos del tiempo transcurrido hasta el evento de interés se describieron mediante el uso de curvas de Kaplan-Meier. Se calcularon IC para las medianas de SLP y de SLP. Los intervalos del tiempo transcurrido hasta los eventos de interés se compararon entre grupos con la prueba del orden logarítmico.

Resultados

La mediana de edad en el brazo I fue de 54 años, en tanto que en el brazo II fue de 50 años. La mayoría de los pacientes fueron masculinos, incluidos 30 pacientes de 32 en el brazo I y 34 de 35 en el brazo II. Seis pacientes (18.75%) eran no fumadores en el brazo I, en tanto que en el brazo II 9 pacientes (25.71%) eran no fumadores. Veintiún pacientes (65.62%) mostraron un estado funcional ECOG de 0 en el brazo I y 25 pacientes (71.43%) lo hicieron en el brazo II. El

Tabla 1 Características basales de la población de estudio

	Brazo I (32)	Brazo II (35)	Valor p
Edad (años)			
Mediana (rango)	54 (37-67)	50 (38-65)	0.356
Sexo			0.603
Masculino	30	34	
Femenino	2	1	
Tabaquismo			0.566
Sí	26	26	
No	6	9	
ECOG			0.798
0	21	25	
1	11	10	
Localización			1.00
Orofaringe	18	19	
Hipofaringe	14	16	
Estadio			1.00
III	10	12	
IV	22	23	
Estado tumoral			1.00
T1	0	1	
T2	6	7	
T3	13	12	
T4	13	15	
Estado ganglionar			1.00
N0	3	4	
N1	9	7	
N2	13	16	
N3	7	8	

cociente de orofaringe a hipofaringe en los brazos I y II fue de 1.28 y 1.19, respectivamente. La mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaba enfermedad en estadio IV, entre ellos 22 pacientes (68.75%) en el brazo I y 23 (65.71%) en el brazo II. Todos los parámetros de los pacientes, incluido el estadio tumoral y ganglionar, resultaron equiparables y no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos (tabla 1).

Las tasas de respuesta global (completa y parcial) fueron del 62 y el 71.42% en los brazos I y II, respectivamente, sin que se registrara ninguna diferencia estadísticamente significativa (0.605). Lo mismo se observó con las respuestas parcial y completa al ser comparadas por separado. La enfermedad proliferativa mostró una tendencia hacia la significación, aunque no pudo alcanzar dicho nivel (tabla 2). En el caso de los pacientes que sobrevivieron en el brazo I, la mediana de duración del seguimiento fue de 22 meses (rango 13-42 meses), en tanto que en el brazo II fue de 23 meses (rango 12-45 meses). La mediana de SLP fue de 24 meses en el brazo I, en tanto que en el brazo II ascendió a 35 meses ($p = 0.2877$, proporción de riesgo (*hazard ratio* [HR]): 0.688; IC del 95%: 0.3346-1.4150). La SLP a 1 y 2 años fue del 61.4 y el 44.3% en el brazo I, mientras que en el brazo II fue del 72.4 y el 54.3%, respectivamente, sin que se registraran diferencias estadísticas significativas ($p > 0.05$) (fig. 1). La mediana de SG fue de 31 meses en el brazo I y de 37 meses en el brazo II ($p = 0.3130$; HR: 0.6952; IC del 95%: 0.3358-1.4390). La SG a 1 y 2 años fue del 75.6 y el 62.7% en el brazo II y del 85.4 y el 68.8% en el grupo I, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$; fig. 1). Se observó una tendencia hacia la separación de las 2 curvas de SG hasta aproximadamente los 25 meses, aunque posteriormente se perdió. Es posible que esto refleje el efecto del tratamiento paliativo.

Las toxicidades agudas se consideraron tolerables en ambos grupos y, salvo las toxicidades específicas de gefitinib (diarrea y exantemas), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 3). Las reacciones adversas agudas más frecuentemente encontradas fueron mucositis, dermatitis por radiación y disfagia. La mayoría de ellas fueron de grados 1 y 2 y se atendieron en el entorno ambulatorio. Los efectos tóxicos tardíos registrados fueron xerostomía, fibrosis subcutánea y edema laríngeo.

Discusión

Las estrategias de tratamiento combinado se han convertido en el tratamiento de referencia para los pacientes con CECC localmente avanzado (CECCLA). Varios estudios fase III con asignación aleatoria y metaanálisis documentaron un beneficio de supervivencia y/o conservación del órgano con la adición de quimioterapia a la RT como tratamiento

Tabla 2 Respuesta al tratamiento y supervivencia

	Brazo I	Brazo II	Valor p
Respuesta			
Global	20 (62%)	25 (71.42%)	0.605 ^a
Completa	10 (31%)	15 (42.86%)	0.466 ^a
Parcial	10 (31%)	10 (28.57%)	0.978 ^a
Enfermedad proliferativa	21 (65.62%)	24 (68.57%)	0.997 ^a
Respuesta global	14	22	0.086 ^b
Supervivencia libre de progresión (mediana)	24	35	0.2877 ^c
Supervivencia global (mediana)	31	37	0.5375 ^c

^a El valor p se calculó por medio de la prueba de Fisher.

^b El valor p se calculó por medio de la prueba de χ^2 .

^c El valor p se calculó por medio de la prueba del orden logarítmico.

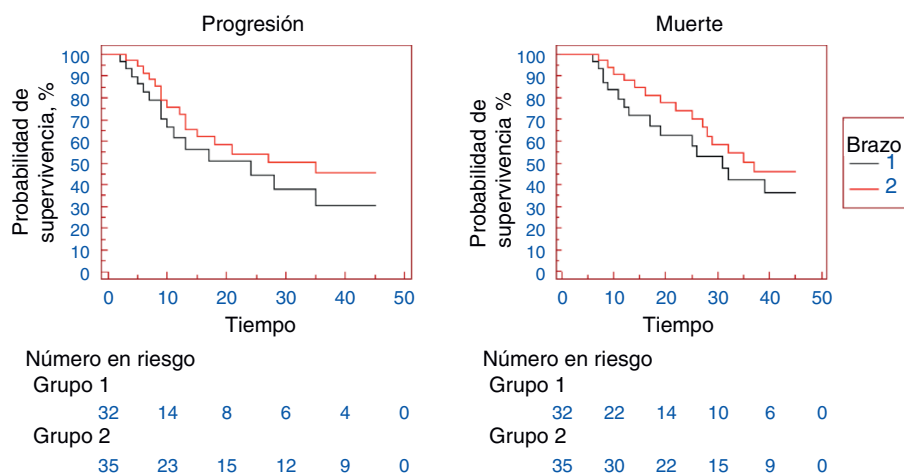


Figura 1 Supervivencia libre de progresión y global. Estimada con el método de Kaplan-Meier.

primario. Se han investigado múltiples agentes quimioterapéuticos, de los cuales cisplatino fue el más ampliamente utilizado y fue considerado el tratamiento de referencia para los pacientes con CECCLA. La nueva terapia dirigida contra el receptor EGFR ha mostrado respuesta y beneficios en el entorno paliativo. El presente estudio se realizó con el objeto de observar cualquier ventaja en términos de respuesta y supervivencia derivada de la adición del nuevo agente gefitinib a cisplatino, un compuesto de uso más bien generalizado, como pauta de quimiorradioterapia. Las ventajas de la quimiorradiación concurrente sobre la radiación sola en los entornos tanto definitivo como posoperatorio en el cáncer de cabeza y cuello, utilizando cisplatino como la quimioterapia de sostén, se han comprobado en muchos estudios con asignación aleatoria a gran escala y metaanálisis⁹⁻¹¹. El estudio «Metaanálisis de quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello» (*Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer [MACHNC]*), el cual involucró 63 estudios con asignación aleatoria y datos de casi 11,000 pacientes individuales a fin de evaluar las repercusiones en la supervivencia derivadas de la adición de quimioterapia en la enfermedad locorregional, mostró que la adición de

quimioterapia a la RT en la enfermedad localmente avanzada mejoró la SG a 5 años en un 8%¹². Un análisis actualizado recientemente en el que se agregaron estudios clínicos con asignación aleatoria de entre 1994 y 2000 arrojó resultados similares¹³. Algunos de los agentes dirigidos más novedosos, los cuales actúan sobre objetivos moleculares específicos responsables del crecimiento maligno, fueron examinados en el entorno recurrente y paliativo con la esperanza puesta en mejorar la supervivencia. En la mayoría de los estudios se utilizaron cetuximab, gefitinib y erlotinib. El papel de estos inhibidores del EGFR en la modalidad de terapia combinada de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello sigue siendo indefinido¹⁴. Bonner et al.^{15,16} demostraron que la combinación de cetuximab y radiación resultó superior a la radiación sola en pacientes con CECC orofaríngeo, hipofaríngeo o laríngeo en estadios III/IV, con mejoras clínica y estadísticamente significativas en la duración del control locorregional y la SLP. Rao et al.¹⁷ compartieron su experiencia con gefitinib en el tratamiento del CECC recurrente con una mejoría sintomática en aproximadamente el 63% de la población de pacientes. Un par de estudios fase II publicados en 2003 evaluaron el papel de gefitinib por vía oral como monoterapia de primera o segunda línea en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico^{18,19}. Estos 2 estudios efectuados por Cohen et al. mostraron una tasa de control de la enfermedad del 53 y el 36%, respectivamente. Los estudios preclínicos sugirieron enfáticamente que la combinación de gefitinib y radiación inhibía por completo la señalización del EGFR corriente abajo y ejercía un efecto fuertemente inhibitorio sobre las vías de la DNA-PKc posteriormente²⁰. Un estudio de la Universidad de Colorado, EE. UU, realizado por Chen et al.²¹ reveló que gefitinib fue bien tolerado con un refuerzo concomitante de RT o quimiorradioterapia concurrente con cisplatino semanal, y la administración prologada de gefitinib por hasta 2 años a 250mg al día fue también bien tolerada. El presente estudio prospectivo se diseñó para investigar si la adición de gefitinib puede mejorar el resultado de supervivencia en el CECC localmente avanzado, considerando las alentadoras tasas de respuesta y los efectos secundarios mínimos en estudios anteriores. Los 2 grupos mostraron características equiparables en términos de

Tabla 3 Eventos adversos de la quimiorradioterapia (agudos y crónicos)

Reacción	Brazo I Grado 0/I/II + III/IV	Brazo II Grado 0/I/II + III/IV	Valor p
Mucositis	22 + 10	23 + 12	NS ^a
Dermatitis por radiación	26 + 08	25 + 10	
Edema laríngeo	20 + 12	22 + 13	
Disfagia	18 + 14	21 + 14	SS ^a
Xerostomía	25 + 07	27 + 08	
Fibrosis subcutánea	19 + 13	24 + 11	
Exantemas	0 + 0	12 + 2	
Diarrea	31 + 1	32 + 3	

^a El valor p se calculó mediante el uso de la prueba de la χ^2 .

distribución de edad y sexo, tabaquismo, estado funcional, estadio y localización de la lesión primaria. La respuesta global (completa y parcial) se logró en el 62% de los pacientes en el brazo I, que corresponde al grupo de control, lo cual resultó equiparable a lo observado en otros estudios. En el brazo de estudio (brazo II), una proporción superior de pacientes logró una respuesta global (71.42%), pero la diferencia no alcanzó un nivel estadísticamente significativo ($p=0.605$). El 31% de los pacientes alcanzó una RC en el brazo de control, en tanto que 42.86% de los pacientes lograron una RC en el brazo de estudio. Sin embargo, este alentador resultado no pudo validarse con una significación estadística. La adición de gefitinib al régimen de quimiorradioterapia basado en cisplatino fue bien tolerada y las toxicidades en los 2 brazos de tratamiento resultaron equiparables. Las reacciones grado III y IV relacionadas con la radiación más frecuentes fueron mucositis, dermatitis por radiación, xerostomía, edema laríngeo y disfagia, aunque no se registró ninguna diferencia estadísticamente significativa en términos de incidencia (tabla 3). Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de reacciones inducidas por radiación, mismas que se manejaron conservadoramente. Asimismo, no se detectó ningún incremento significativo en el desarrollo de toxicidades tardías. Las excepciones a estos hallazgos fueron algunos casos de diarrea y exantemas, los cuales se presentaron con una frecuencia significativamente superior en el brazo que contenía gefitinib. Sin embargo, tanto la diarrea como los exantemas pudieron manejarse adecuadamente y de manera conservadora y no contribuyeron al retraso del tratamiento. Los análisis de la SLP y la SG demuestran una diferencia en la SLP y en la SG pero esto no se pudo validar estadísticamente. Esto puede deberse a la falta de potencia y la pequeña población del estudio. Tanto la SLP como la SG son equiparables a las reportadas en otros estudios^{10-15,22,23}. Se sabe que la mayoría de los CECC sobreexpresan el EGFR, pero el estado mutacional no es un biomarcador predictivo²⁴, de modo que no se solicitó el estudio de la expresión del EGFR en razón del costo considerable que esto involucra.

Por el momento, podemos comentar que la adición de gefitinib a la quimiorradiación clásica basada en cisplatino es bien tolerada, con resultados alentadores en términos de RC en un subgrupo de pacientes con morfología proliferativa. El presente estudio no pudo encontrar beneficios estadísticamente significativos en la SLP ni en la SG con la adición de gefitinib. Un estudio a mayor escala con la potencia estadística podría encontrar diferencias en términos de supervivencia.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69.
2. Mishra A, Meherotra R. Head and neck cancer: Global burden and regional trends in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:537-50.
3. Murar S, Forastiere AA. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:489-501.
4. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24:2644-52.
5. Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: Relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res*. 2002;8:885-92.
6. Baumann M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: Radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol*. 2004;72:257-66.
7. Santini J, Formento J, Francoual M, et al. Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 1991;13:132-9.
8. Ang K, Berkey B, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62:7350-6.
9. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L, Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck*. 2001;23:579-89.
10. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:838-47.
11. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:83-91.
12. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355:949-55.
13. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14.
14. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Neoadjuvant chemotherapy/gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2009;115:2138-46.
15. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21-8.
16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
17. Rao R, Anil K, Bansal L, et al. Survival benefit and efficacy of gefitinib in recurrent metastatic head and neck cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2007;28:5-10.
18. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2003;21:1980-7.
19. Cohen EE, Kane MA, List MA, et al. A phase II study of 250 mg gefitinib (ZD1839) monotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:502.
20. Shintani S, Li C, Mihara M, et al. Enhancement of tumor radio-response by combined treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839),

- an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is accompanied by inhibition of DNA damage repair and cell growth in oral cancer. *Int J Cancer*. 2003;107:1030–7.
21. Chen C, Kane M, Song J, et al. Phase I trial of gefitinib in combination with radiation or chemoradiation for patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:4880–6.
 22. Saarilahti K, Bono P, Kajanti M, et al. Phase II prospective trial of gefitinib given concurrently with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:269–76.
 23. Cripps C, Winquist E, Devries MC, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol*. 2010;17:37–48.
 24. Tan EH, Goh C, Lim WT, et al. Gefitinib, cisplatin, and concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: EGFR FISH, protein expression, and mutational status are not predictive biomarkers. *Ann Oncol*. 2012;23:1010–6.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consejo genético oncológico: las aplicaciones de la Psicooncología



Leivy Patricia González-Ramírez^{a,b,*}, José María De la Roca-Chiapas^c,
Adrián Daneri-Navarro^d, Cecilia Colunga-Rodríguez^e, Ana M. Contreras^f,
Reyna Martínez-Arriaga^b, Azucena del Toro-Valero^g y Antonio Ocegüera-Villanueva^g

^a Doctorado Interinstitucional en Psicología, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, México

^b División de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México

^c Departamento de Psicología, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, México

^d Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

^e Hospital de Pediatría, CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social y Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

^f Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Departamento de Investigación, OPD Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, México

^g Instituto Jalisciense de Cancerología, Guadalajara, México

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 6 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Psicooncología;
Consejo genético;
Cáncer

Resumen Este trabajo ofrece una perspectiva histórica de la Psicooncología, con énfasis en el papel del psicooncólogo en consejo genético oncológico y en los eventos que marcaron la integración del grupo multidisciplinario de este servicio en el occidente de México. Así mismo, se describen las actividades que se realizan en Psicooncología, incluyendo el manejo del estado emocional, el fomento del apoyo social y la comunicación, además de la toma de decisiones y promoción de la salud. Se resalta la importancia de evaluar las variables psicosociales que pueden estar involucradas en pacientes mexicanos para generar intervenciones eficaces orientadas a mejorar su calidad de vida.

© 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/>).

KEYWORDS

Psycho-oncology;
Genetic counselling;
Cancer

Cancer genetic counselling: Psycho-oncology applications

Abstract This paper provides a historical perspective of psycho-oncology, with emphasis on the role of the psycho-oncologist in cancer genetic counselling and events that influenced the formation of this multidisciplinary team in western Mexico. The activities that are performed in

* Autor para correspondencia. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, CP 44350, Dirección: Sierra Mojada 950 CP. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: +52 (33) 10585200 Ext. 34089; Celular: +3311053165.

Correo electrónico: leivypagora@yahoo.com.mx (L.P. González-Ramírez).

psycho-oncology are also described, including management of emotional state, the promotion of social support, as well as communication and decision making, and health promotion. The importance of assessing the psychosocial variables that may be involved in Mexican patients to generate effective interventions to improve their quality of life is highlighted.

© 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 cáncer debe ser tratado desde un enfoque multidisciplinario, considerando los tratamientos psicológicos¹. Por ello, la Psicooncología ha tenido un amplio desarrollo y aceptación en el tratamiento de pacientes con cáncer o en quienes tienen riesgo de desarrollar la enfermedad^{2,3}.

En el presente trabajo, se persiguen 2 objetivos: a) definir y dar una perspectiva histórica de la Psicooncología, con énfasis en los eventos que permitieron la integración de un grupo multidisciplinario en el Servicio de Consejo Genético Oncológico (CGO) en el occidente de México y b) describir las principales áreas de trabajo del psicooncólogo en el CGO.

Perspectiva histórica de la Psicooncología

La Psicooncología se centra en el cuidado emocional del paciente con cáncer, su familia y el equipo oncológico: incluye actividades como la prevención y promoción de la salud, el consejo genético, la atención clínica de trastornos psicológicos asociados con el cáncer, así como la comunicación de malas noticias⁴.

Los eventos importantes que influyeron en el desarrollo de la Psicooncología en el occidente de México se describen en la tabla 1, en donde se considera la formación reciente de un grupo multidisciplinario para brindar CGO en instituciones públicas de la Zona Metropolitana de Guadalajara.

Consejo genético oncológico

El CGO es un proceso de comunicación que ayuda a comprender e interpretar el riesgo que la persona tiene de desarrollar cáncer y de transmitirlo genéticamente a su descendencia; informa sobre las medidas profilácticas y apoya en la toma de decisiones^{2,7}.

El CGO se brinda a pacientes y familiares con sospecha de cáncer de tipo hereditario, que corresponde a un 5-10% de los casos de cáncer; la importancia de su detección radica en la atención oportuna que puede brindarse al paciente y a sus familiares cercanos, proponiendo medidas de detección oportuna y manejo profiláctico^{2,7}.

El servicio de CGO en el occidente de México se integra por un grupo multidisciplinario, que ha recibido adiestramiento en el área en diversas instancias nacionales e internacionales. Lo integran genetistas, oncólogos, cirujanos, nutriólogos y psicooncólogos (tabla 2). La evaluación sobre la predisposición de cáncer hereditario en presencia

Tabla 1 Perspectiva histórica de la Psicooncología

1950-1959

El Hospital General de Boston realizó los primeros estudios de adaptación psicológica al cáncer⁴

Se crea la Unidad de Psiquiatría del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York^{4,5}

1960-1969

Sin eventos relevantes

1970-1979

Holland es la primera en definir aspectos psicológicos, psiquiátricos, sociales y comportamentales del cáncer^{4,5}

1980-1989

Se formó la Sociedad Internacional de Psico-Oncología.

Se creó la Sociedad Americana de Oncología Psicosocial y Conductual y Sida

En México, el Instituto Nacional de Cancerología inició la primera subespecialidad en Psicooncología; se firmaron los convenios para el entrenamiento profesional en el área⁶

En 1987 se fundó la Sociedad Mexicana de Psicooncología

1990-1999

En México, se registra la segunda reunión de Psicooncología, con trabajos de investigación en el área (1996)

La Universidad de Guadalajara desarrolló un posgrado de Psicología de la Salud que incluyó la Psicooncología

El Hospital Psiquiátrico de San Juan de Dios en Zapopan (Jalisco, México) creó un entrenamiento de un año para el manejo de pacientes con enfermedades médicas, incluyendo pacientes con cáncer⁷

2000-2009

En el 2004 se formó el Comité de Psicooncología de la Sociedad Mexicana de Oncología⁸

2010-2015

El Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara crea el Programa de Navegación de Pacientes Oncológicos

Se inicia el Servicio de CGO a través del proyecto «Molecular Genetic Studies in Cancer Patients and their Relatives» a través del CUCS, con la participación del Instituto Jalisciense de Cancerología, los hospitales civiles de Guadalajara y el apoyo de City of Hope de los E.U.A.

Fuente: Modificado de Hernández-Meléndez y Grau-Abalo³, Almanza-Muñoz y Hooland⁴, Alvarado-Aguilar y Ochoa-Carrillo⁵ y Alvarado-Aguilar⁶.

Tabla 2 Trabajo multidisciplinario en consejo genético oncológico

Genetistas	Oncólogos, cirujanos	Nutriólogos
Evaluación de la predisposición genética	Seguimiento médico	Evaluación y seguimiento
Realiza estudios de secuenciación	Medidas profilácticas (ej. mastectomía u ooforectomía	nutricional (adecuado a
Psicoeducación (implicaciones y alcances del estudio)	profiláctica, quimioprevención)	personas con riesgo a cáncer o
Entrega de resultados	Toma de decisiones	a pacientes con cáncer)
Toma de decisiones	Promoción de la salud	Promoción de la Salud

de una mutación genética, la psicoeducación sobre el estudio genético y la entrega de los resultados se realiza por el genetista. El oncólogo y el cirujano otorgan las recomendaciones del manejo médico, que incluye el seguimiento con estudios de tamizaje y las medidas profilácticas para disminuir el riesgo de cáncer^{8,9}. El psicooncólogo evalúa las situaciones que comprometen el bienestar de los participantes^{10,11}, maneja el estado emocional, con énfasis en las redes de apoyo social, en la comunicación, la toma de decisiones y la promoción de la salud. La inclusión del nutriólogo en el CGO favorece la promoción de la dieta saludable, adecuada a las necesidades de cada participante. Algunas de las áreas de trabajo del psicooncólogo dentro del CGO se describen a continuación de manera detallada.

Estado emocional

La ansiedad y la depresión han sido los estados emocionales más frecuentemente atendidos por el grupo de CGO¹². Por un lado, la ansiedad es un determinante de la salud mental y la calidad de vida¹³, que se relaciona además con la toma de decisiones, la adherencia al tamizaje o a las medidas de reducción de riesgo para el cáncer¹⁴. Se demostró que los portadores y no portadores de mutación genética relacionada con cáncer de mama u ovario experimentan incremento de los niveles de ansiedad relacionados con el cáncer hereditario, con el riesgo de transmitirlo a sus hijos o con el de la pérdida de miembros cercanos de la familia^{15,16}.

Los niveles moderados de ansiedad facilitan la decisión de participar en el CGO¹⁷: un buen consejo reduce la ansiedad y preocupación de los participantes en los primeros 3 meses^{18,19}, aunque pueden reaparecer, asociadas al periodo de realización de las pruebas de tamizaje¹⁹. La ansiedad o preocupación exageradas pueden llevar a los participantes a procedimientos de tamizaje o a intervenciones innecesarias².

Un manejo incorrecto del estado emocional, por alguno de los participantes del grupo de CGO, puede ocasionar depresión en los portadores de la mutación genética, sobre todo, si existe el antecedente de la enfermedad¹⁹, esto independientemente de si su resultado es positivo o negativo¹³.

Comunicación y redes de apoyo social

La información brindada por los profesionales del CGO debe ser clara, realista, sensible, completa y adaptada para los participantes y familiares, con énfasis en las implicaciones físicas y psicosociales del resultado del estudio genético, así como en las opciones de seguimiento y las medidas

profilácticas recomendadas^{8,20,21}. Brindar la información en varias sesiones puede ser recomendado para evitar la confusión en las personas que asisten a CGO²⁰.

Promover la comunicación asertiva y la toma de decisiones dentro de la familia puede amortiguar el impacto emocional^{13,22}. La interpretación incorrecta de la información por parte de los participantes del CGO puede ocasionar aislamiento, malestar emocional y limitar la aplicación de medidas preventivas⁸. Por otro lado, una percepción positiva del participante sobre el apoyo social que le ofrecen el personal de salud, los familiares y amigos favorecerá su bienestar^{8,22,23}. Se debe subrayar que los resultados del CGO impactan no solo al participante, sino a toda la familia²². Es deseable que los individuos que se realizan la prueba genética informen sobre el riesgo de cáncer a sus familiares, sobre todo en el caso de ser portador de una mutación que predispone el desarrollo de cáncer^{21,24}. La comunicación de los resultados genéticos puede ser difícil en familias disfuncionales, por ejemplo, debido a divorcios, conflictos entre hermanos²⁴ o falta de contacto con parientes lejanos⁸. Por otro lado, los participantes del CGO pueden no informar a niños y adolescentes cuando creen que los preocuparían o les causarían ansiedad^{24,25}.

Cuando no se detecta mutación genética en el participante, es menos probable que se comuniquen los resultados a miembros de su familia²¹; aunque se propone que se realice, en primer lugar, porque otros familiares pueden ser portadores y tienen la opción de realizarse el estudio genético, principalmente en familias con varios indicadores de riesgo. En segundo lugar, porque pueden beneficiarse de las recomendaciones acerca del tamizaje para la detección oportuna y las conductas saludables. Finalmente, porque el apoyo social amortigua la incertidumbre emocional en caso de resultados no informativos y favorece la adopción de estilos de vida saludables²¹.

Toma de decisiones

El elemento central del CGO es la toma de decisiones²⁶, para aplicar estrategias de detección temprana o de reducción de riesgos de la enfermedad²⁴, por ejemplo, la mastectomía u ooforectomía profilácticas^{27,28}. La comunicación e información precisas son la base para la adecuada toma de decisiones^{8,20,23,24}. La información confusa puede generar ansiedad en los participantes y su familia, así como dificultar y retardar la toma de decisiones²⁶; más allá de esto, la elección depende de las circunstancias, valores, creencias, preferencias u otras características de cada individuo, así como de las influencias interpersonales^{26,29}. Se propone que

se brinde tiempo suficiente para la toma de decisiones, con la deliberación y consolidación de cada una de las opciones disponibles²⁹. Cruzado et al. diferencian entre 2 estilos de afrontamiento para la toma de decisiones; por un lado, los «aproximadores» prefieren un papel más activo en la toma de decisiones, solicitan mucha información, aunque suelen presentar mayor preocupación y morbilidad psicológica; por el otro lado, los «evitativos» niegan las situaciones amenazantes, prefieren distraerse y, aunque están menos ansiosos, corren el riesgo de no adherirse a las pruebas de tamizaje ni a las medidas profilácticas⁸.

La asesoría y soporte adecuados en la toma de decisiones es vital para cumplir los objetivos del CGO, con base en las probabilidades de riesgo y las opciones médicas, así como los aspectos psicosociales de cada participante. Las intervenciones psicoeducativas con base en modelos socio-cognitivos han mostrado efectividad para facilitar la toma de decisiones³⁰.

Promoción de la salud

El efecto del CGO en la adopción de conductas saludables es relevante en las personas con mutación genética o en ausencia de ella³¹, ya que la adopción de estilos de vida saludables en la población puede reducir el riesgo de aparición de cáncer³.

En relación con las conductas de prevención y detección oportuna, así como con los factores de riesgo de cáncer, se propone la promoción del uso de pruebas de tamizaje, la autoexploración y el examen físico^{3,32}, la adopción de la dieta saludable^{31,33,34}, la realización de actividad física regular, el consumo moderado de alcohol^{33,35}, la eliminación del hábito tabáquico³³ y la restricción o uso controlado de hormonas³².

Las teorías de la psicología clínica y de la salud especializadas en la modificación de la conducta son de utilidad para la promoción de la salud en los participantes del CGO. Entre ellas, el modelo transteórico, que ofrece sustento teórico y estrategias de intervención adaptadas a estadios y procesos de cambio^{36,37} o la terapia cognitivo-conductual, con efectividad demostrada^{38,39}.

Conclusiones

La Psicooncología, en tres décadas de desarrollo en México, presenta varios retos en el área de CGO: el profesional interesado debe especializarse en CGO para lograr un desempeño eficiente en las actividades de su competencia. Cabe destacar que existen numerosos beneficios para los pacientes que asisten a este servicio si se les ofrece un adecuado asesoramiento, tales como disminución de preocupación y ansiedad respecto al cáncer, mejora de la sensación de control, aumento de la autoestima y disminución del malestar emocional^{18,19}.

Se ha encontrado que hay diferencias del impacto psicológico dependiendo del país o de la cultura¹⁶. Es por esto por lo que es importante impulsar la investigación en el área para abordar estas diferencias ideológicas y culturales, y así generar conocimientos específicos de esta población para adecuar las intervenciones y definir modelos propios en México; incluso, para trasladar estos conocimientos a

poblaciones similares en el mundo o al manejo del riesgo genético para otras enfermedades crónicas.

Se propone, por tanto, investigaciones en México enfocadas a la evaluación de factores psicosociales en participantes de CGO, que en otros países se ha encontrado que están relacionados con la ansiedad y depresión^{13,14}, la comunicación^{8,20,21} el apoyo social^{8,22,23} y la toma de decisiones²⁶, con la finalidad de generar intervenciones psicológicas eficaces que ayuden a disminuir el malestar emocional y a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través del Doctorado Interinstitucional en Psicología de la Universidad de Guanajuato, Universidad de Guadalajara, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Universidad de Colima y Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo.

Referencias

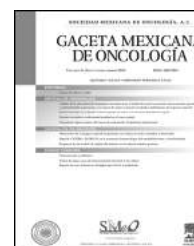
1. Komatsu H, Hayashi N, Suzuki K, et al. Guided self-help for prevention of depression and anxiety in women with breast cancer. *ISRN Nursing*. 2012, <http://dx.doi.org/10.5402/2012/716367>
2. Cruzado JA, Pérez-Segura P, Olivera Pérez-Frade H. Impacto Psicológico en el consejo genético. En: Alonso-Sánchez AM, Benavides-Ortiz MM, Blanco-Guillermo I, et al., editores. *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2006. p. 267–96.
3. Hernández-Meléndez E, Grau-Abalo J. *Psicología de la Salud. Fundamentos y aplicaciones*. 1.ª Ed. Universidad de Guadalajara; 2005. p. 677.
4. Almanza-Muñoz JJ, Holland JC. Psicooncología: estado actual y perspectivas futuras. *Cancerología*. 2000;46:196–206.
5. Alvarado-Aguilar S, Ochoa-Carrillo FJ. La Psicooncología sumando esfuerzos: Un compromiso. *GAMO*. 2011;10:121–2.
6. Alvarado-Aguilar S. Psicooncología en México (perspectiva histórica). *GAMO*. 2004;3:44–7.
7. Cruzado JA. La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico. *Psicooncología*. 2010;7:341–62.
8. Cruzado JA, Olivares ME. Comunicación en consejo genético. *Psicooncología*. 2005;2:269–84.
9. Christinat A, Pagani O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows. *Breast*. 2013;22:375–82.
10. Pérez-Segura P. Modelos y organización de una unidad de consejo genético. *Psicooncología*. 2005;2:261–8.
11. Gil FL. Repercusiones psicológicas del consejo genético. *Bol Psicol*. 2005;85:31–40.
12. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2015;121:341–60.
13. Cruzado JA, Pérez-Segura PP, Olivera H. Consecuencias y necesidades de la intervención psicológica en consejo genético para mujeres en riesgo de cáncer de mama hereditario. *Psicooncología*. 2007;4:465–82.
14. Roussi P, Sherman KA, Miller SM, et al. Identification of cognitive profiles among women considering BRCA1/2 testing through the utilization of cluster analytic techniques. *Psychol Health*. 2011;26:1327–43.

15. Meiser B, Gaff C, Julian-Reynier C, et al. International perspectives on genetic counseling and testing for breast cancer risk. *Breast Dis.* 2006;27:109–25.
16. Vadaparampil ST, Miree CA, Wilson C, et al. Psychosocial and behavioral impact of genetic counseling and testing. *Breast Dis.* 2006;27:97–108.
17. Caruso A, Vigna C, Bigazzi V, et al. Factors associated with an individuals' decision to withdraw from genetic counseling for BRCA1 and BRCA2 genes mutations: Are personality traits involved? *Fam Cancer.* 2011;10:581–9.
18. Shiloh S, Koehly L, Jenkins J, et al. Monitoring coping style moderates emotional reactions to genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A longitudinal study. *Psychooncology.* 2008;17:746–55.
19. Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology.* 2012;21:1324–30.
20. Brewster SJ, Jacobsen C, Shen Y, et al. Genetic testing and counseling. *Genetics of bone biology and skeletal disease.* Elsevier Inc; 2013.
21. Ersig AL, Hadley DW, Koehly LM. Understanding patterns of health communication in families at risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: Examining the effect of conclusive versus indeterminate genetic test results. *Health Commun.* 2011;26:587–94.
22. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, et al. Family system characteristics and psychological adjustment to cancer susceptibility genetic testing: A prospective study. *Clin Genet.* 2007;71:35–42.
23. Swartwood RM. Who should I bring? A qualitative examination of the role of the support person in the cancer genetic counseling appointment: University of United States, Minnesota; 2014.
24. Ormondroyd E, Moynihan C, Ardern-Jones A, et al. Communicating genetics research results to families: Problems arising when the patient participant is deceased. *Psychooncology.* 2008;17:804–11.
25. Forresta K, Simpson S, Wilson B, et al. To tell or not to tell: Barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet.* 2003;64:317–26.
26. Bier L. Effects of genetic literacy on informed decision making in genetic counseling. Nueva York: New York University; 2010.
27. Lokich E, Stuckey A, Raker C, et al. Preoperative genetic testing affects surgical decision making in breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2014;134:326–30.
28. Black D, Smith BL. Surgical treatment options in young women with breast cancer. *Breast Dis.* 2005;23:37–45.
29. Witt J, Elwyn G, Wood F, et al. Decision making and coping in healthcare: The Coping in Deliberation (CODE) framework. *Patient Educ Couns.* 2012;88:256–61.
30. Miller SM, Fleisher L, Roussi P, et al. Facilitating informed decision making about breast cancer risk and genetic counseling among women calling the NCI's Cancer Information Service. *J Health Commun.* 2005;10 Suppl 1:119–36.
31. Quach J, Porter K, Leventhal H, et al. Health behaviors among Ashkenazi Jewish individuals receiving counseling for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer.* 2009;8:241–50.
32. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial de la Federación, 9 de junio de 2011. [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011
33. Pieta B, Chmaj-Wierzchowska K, Opala T. Life style and risk of development of breast and ovarian cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19:379–84.
34. Robles-Agudo F, Sanz-Segovia F, López-Arrieta JM, et al. Alimentación y cáncer. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2005;40:184–94.
35. Vogel VG. Epidemiología genética y evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. *Revista del Clímatario.* 2009;1:121–33.
36. Strong C, Liang W. Relationships between decisional balance and stage of adopting mammography and Pap testing among Chinese American women. *Cancer Epidemiol.* 2009;33:374–80.
37. Prochaska JO, Redding CA, Evers KE. The transtheoretical model and stages of change. En: Glanz K, Rimer BK, Viswanath K, editores. *Health behavior and health education theory, research and practice.* 4th ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2008. p. 97–148.
38. Morean ME, Kong G, Camenga DR, et al. Contingency management improves smoking cessation treatment outcomes among highly impulsive adolescent smokers relative to cognitive behavioral therapy. *Addict Behav.* 2015;42:86–90.
39. Sallit J, Ciccazzo M, Dixon Z. A cognitive-behavioral weight control program improves eating and smoking behaviors in weight-concerned female smokers. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1398–405.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer



Francisco Alejandro Lagunas-Rangel*

Laboratorio de Marcadores Moleculares Oncológicos, Maestría en Ciencias de la Salud, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas «Dr. Ignacio Chávez», Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, México

Recibido el 19 de febrero de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 6 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide aguda;
Mutación;
Pronóstico;
Citogenética;
Genética;
Marcador

Resumen La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente. El proceso de transformación leucémica, o leucemogénesis, es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto su sistema de señalización celular. Gracias al estudio de las bases genético-moleculares de las diferentes mutaciones que acompañan a la LMA, la humanidad ha comprendido, aunque no completamente, los efectos que desempeñan estas sobre procesos clave como proliferación, diferenciación y apoptosis celular. En el presente trabajo se hace una revisión de los diferentes mecanismos que intervienen en el proceso de carcinogénesis, haciendo uso de la LMA como modelo debido a su gran variabilidad genético-molecular, haciendo énfasis en las principales afectaciones citogenéticas y genéticas reportadas.

© 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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute myeloid leukaemia;
Mutation;
Prognosis;
Cytogenetic;
Genetic;
Marker

Acute myeloid leukaemia. An overview of the molecular mechanisms of cancer

Abstract Acute myeloid leukemia (AML) is a group of haematological diseases, phenotypic an genetically heterogeneous, characterised by clonal expansion of myeloid precursors with a decreased capacity of differentiation. The process of leukaemic transformation or leukaemogenesis is a complex multi-step process arising from the accumulation of mutations that modify somewhere the cell signalling system. By studying the molecular basis in different mutations associated with AML, we have begun to understand, but not completely, the effects that these play on key processes, such as proliferation, differentiation, and cell survival. In this paper

* Av. Rafael Carrillo esq. Dr. Salvador González Herrejón, Col. Cuauhtémoc, C.P. 58020, Morelia, Michoacán, México. Tel.: +443 3 12 00 14; Cel. 443 237 42 93.

Correo electrónico: alejandro.lagunas.30@hotmail.com

a review is presented on the different mechanisms involved in the process of carcinogenesis, using AML as a model, because it has a large genetic and molecular variability, emphasising the main cytogenetic and genetic damage reported.

© 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 producción normal de células sanguíneas —hematopoyesis— es un proceso complejo a través del cual células germinativas hematopoyéticas (CGH) proliferan y se diferencian dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, entre otros)¹. Las CGH tienen 2 propiedades esenciales que se requieren para el mantenimiento de la hematopoyesis: la pluripotencialidad y la capacidad de autorrenovación. La pluripotencialidad se refiere a la capacidad de una sola CGH para generar todas las células hematopoyéticas maduras, mientras que la capacidad de autorrenovación describe la característica de generar células hijas con las mismas propiedades que su progenitor. Cuando una CGH se divide, al menos una de las células hijas debe autorrenovarse para evitar la depleción de células germinativas².

Los tumores de origen hematopoyético se asocian a menudo con mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o que anulan su dependencia de los factores de crecimiento³. El proceso de transformación leucémica o leucemogénesis es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto su sistema de señalización celular (receptor, segundo mensajero, proteína efectora o factor de transcripción) (fig. 1)⁴. El efecto neto de estas perturbaciones es una expansión clonal no regulada y alteraciones de los procesos de muerte celular y diferenciación, de tal manera que la CGH se transforma en lo que se ha denominado como célula madre leucémica⁵.

En el presente trabajo se hace una revisión de los diferentes mecanismos que intervienen en el proceso de carcinogénesis, haciendo uso de la leucemia mieloide aguda como modelo debido a su gran variabilidad genético-molecular y poniendo énfasis en las principales afectaciones citogenéticas y genéticas reportadas.

Generalidades de la leucemia mieloide aguda

El término «leucemia mieloide aguda» (LMA) se refiere a un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente⁶.

La LMA representa del 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos. La LMA es la forma predominante de leucemia en el periodo neonatal y adulto, pero representa una pequeña proporción de casos durante la

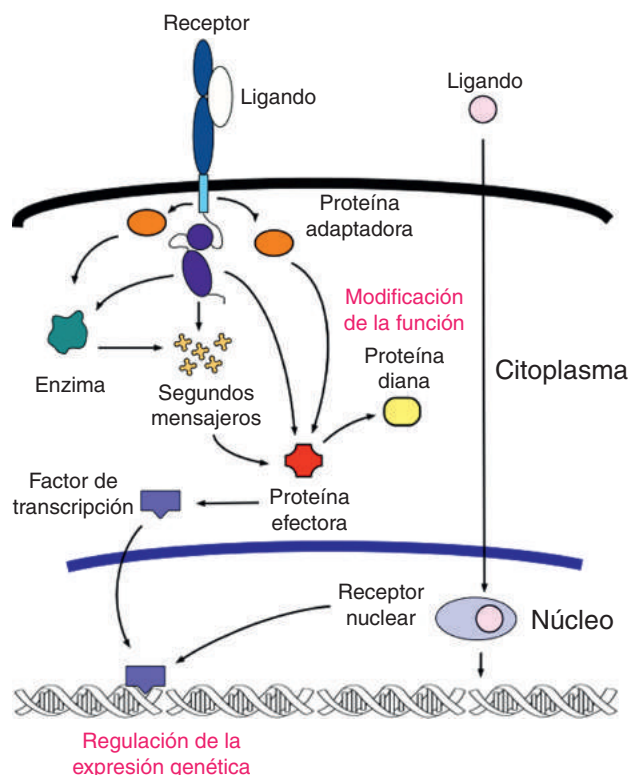


Figura 1 Esquema general del sistema de señalización celular. Existen varios sistemas de traducción de señales dentro de la célula, pero las características generales son comunes en todos: una señal (ligando) interactúa con un receptor y lo activa; el receptor activado se relaciona con la maquinaria celular produciendo una segunda señal que desemboca en un cambio en los patrones de expresión génica o en la actividad funcional de otras proteínas. La modificación de la actividad metabólica es el principal blanco que sufre cambios en este sistema.

infancia y la adolescencia. El rango de incidencia es aproximadamente 1.5 por 100,000 en infantes menores de un año de edad, decrece a 0.4 por 100,000 en niños de edades entre 5 y 9 años, posteriormente se incrementa gradualmente a aproximadamente 1 por cada 100,000 personas hacia los 25 años de edad, y finalmente comienza a incrementarse exponencialmente hasta aproximadamente a 25 por 100,000 personas en octogenarios⁷.

Esta leucemia surge como resultado de la transformación de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que bloquean la diferenciación celular y confieren ventajas proliferativas y de supervivencia^{4,8}. Estos eventos

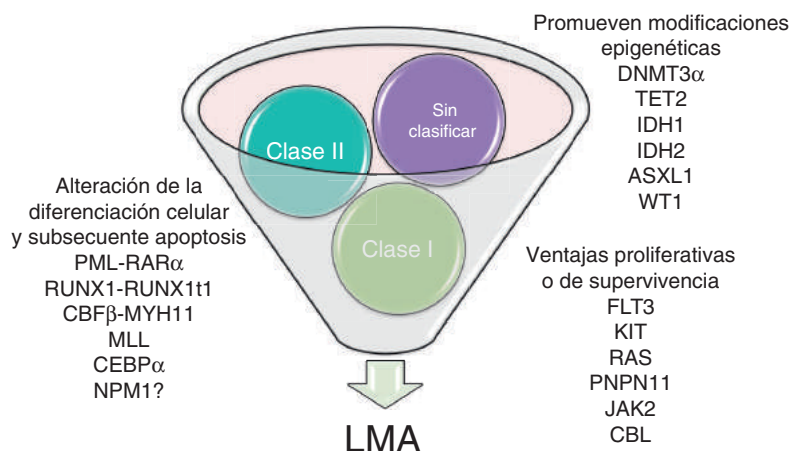


Figura 2 Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de LMA. El modelo de los 2 *hits* hipotetiza que la LMA es consecuencia de la colaboración entre al menos 2 tipos de mutaciones. Las mutaciones de clase I confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, mientras que las mutaciones de clase II alteran los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Actualmente se conocen diversas mutaciones que por no adecuarse a ninguna de las 2 clases se encuentran sin clasificar; sin embargo, estas principalmente promueven modificaciones epigenéticas.

oncogénicos claves son a menudo clasificados de acuerdo al modelo de los 2 *hits* propuesto por Gilliland en el 2001. Este modelo supone que para el desarrollo de una LMA se deben asociar al menos 2 tipos de mutaciones: las mutaciones de clase I, que activan vías que confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, y las mutaciones de clase II, que afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Sin embargo, recientemente, con los estudios de secuenciación masiva, se ha identificado otro grupo de mutaciones que no caen dentro de estas categorías, por lo que se encuentran sin clasificar, pero principalmente incluyen genes implicados en modificaciones epigenéticas (fig. 2)⁹⁻¹¹.

La base de la leucemogénesis subyace en el daño genético no letal, y en el caso de LMA existen una gran variedad de factores que contribuyen a su desarrollo; sin embargo, los más importantes son la exposición a radiaciones ionizantes, altas concentraciones de benceno, agentes quimioterapéuticos e inhalación crónica de humo de cigarro. Estos agentes exógenos tienen la capacidad de producir daños en el ADN por diferentes mecanismos, pero principalmente mediante daño oxidativo¹²⁻¹⁶. Además, la obesidad es un factor endógeno que incrementa el riesgo; el mecanismo preciso aún es incierto, sin embargo se sugiere que la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, los elevados niveles de leptina, bajos niveles de adiponectina y el acortamiento de los telómeros encontrados en estos pacientes están relacionados^{17,18}. Por otro lado, la LMA puede desarrollarse como progresión de otro trastorno clonal de las CGH, resultado de la inestabilidad genómica y la adquisición de mutaciones adicionales⁷. Los principales ejemplos subyacen en las neoplasias mieloproliferativas (NMP), en las cuales aumenta la producción de uno o más tipos de células sanguíneas, y los síndromes mielodisplásicos (SMD), que se destacan por presentar defectos en la maduración que se asocian a una hematopoyesis ineficaz². En el primer caso, las NMP se caracterizan por la presencia de proteínas tirosina cinasa mutadas cuantitativamente activadas, o bien alteraciones en la señalización por los efectores río abajo, lo

cual ejemplifica perfectamente mutaciones de clase I. Por su parte, los SMD muestran defectos en factores de transcripción claves para la diferenciación hematopoyética normal y en moduladores de la apoptosis, que asemejan mutaciones de clase II⁹. De esta manera, ambas patologías presentan un primer *hit*, lo que las hace susceptibles de desarrollar LMA si son sometidas a una segunda mutación.

Caracterización genético-molecular

La clasificación de la LMA fue por mucho tiempo basada en la morfología (clasificación Francesa-Americana-Británica [FAB]) (tabla 1A) y el inmunofenotipo. Las primeras pruebas de la base genética de la LMA provienen del análisis citogenético, en el cual se detectaron cambios a nivel cromosómico como translocaciones, deleciones, inserciones, inversiones, monosomías, trisomías, poliploidías y otras aberraciones. Generalmente una o más anomalías citogenéticas son encontradas en aproximadamente el 55% de los pacientes con LMA, y debido a esto configuran un fuerte factor pronóstico dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1B)¹⁹.

Actualmente, los resultados citogenéticos permiten estratificar a los pacientes con LMA en 3 clases —favorable, intermedio y desfavorable— de acuerdo con el pronóstico clínico que se reporta en la bibliografía. De esta manera, los pacientes con t(8;21)(q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1], inv(16)(p13q22) [CBFB/MYH11] y t(15;17)(q24;q21) [PML/RAR α] tienen un pronóstico favorable con buena respuesta al tratamiento y remisiones completas. Por otra parte, los pacientes con t(9;11)(p22;q23) [MLLT3/MLL] se consideran con pronóstico intermedio, y en los pacientes con t(6;9)(p23;q34) [DEK/NUP214], inv(3)(q21q26) [RPN1/EVI1] y t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKL1] el pronóstico clínico es adverso debido a la agresividad del padecimiento y la baja respuesta al tratamiento. Estas alteraciones citogenéticas producen genes de fusión que codifican proteínas aberrantes con propiedades funcionales alteradas^{20,21}.

Tabla 1 Sistemas de clasificación de Francesa-Americana-Británica (FAB) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**A. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (FAB)**

- M0. Leucemia mieloide aguda sin diferenciación
- M1. Leucemia mieloide aguda con diferenciación mínima
- M2. Leucemia mieloide aguda con diferenciación
- M3. Leucemia promielocítica aguda hipergranular o típica
- M3v. Leucemia promielocítica aguda hipogranular
- M4. Leucemia mielomonocítica aguda
- M4v. Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea
- M5. Leucemia monocítica aguda
- M6. Eritroleucemia
- M7. Leucemia megacariocítica aguda

B. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (OMS)**Leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes**

- Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
- Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- Leucemia mieloide aguda con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Leucemia mieloide aguda con mutaciones en NPM1
- Leucemia mieloide aguda con mutaciones en CEBPA

Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos**Relacionada al tratamiento de neoplasias mieloides****Leucemia mieloide aguda, sin ningún otra especificación**

La caracterización genético-molecular de estas anormalidades citogenéticas recurrentes reveló que de manera directa o indirecta interferían con el desarrollo y la homeostasis de las células sanguíneas normales. Así mismo, al identificarse los puntos de corte en estos rearrreglos se logró identificar los genes afectados, la creación de genes de fusión y los productos anormales generados (proteínas quiméricas)²². En la mayor parte de estas modificaciones, al menos uno de los genes involucrados codifica un factor de transcripción; así, la proteína quimérica posee cualidades reguladoras de la transcripción, pudiendo activar o silenciar genes interactuando con diversos promotores, *enhancers* o *silencers*, o bien regulando la interacción entre las histonas y el ADN²¹. La interacción de las histonas con el ADN dentro de los nucleosomas puede modificarse al ocurrir reacciones en las colas de estas proteínas; por ejemplo, si algunos residuos lisina son acetilados, el grupo acetilo reduce la carga positiva de las histonas, lo que ocasiona que se desestabilice la relación con el ADN, con lo que tanto los factores de transcripción como la maquinaria de transcripción tendrán acceso a las secuencias reguladoras de la expresión genética. Por

su parte, la metilación de las histonas no modifica la carga de estas, aunque sí altera su basicidad e hidrofobicidad, incrementando así su afinidad por moléculas aniónicas como el ADN, y de esta manera produce la compactación de la cromatina y el silenciamiento genético²³.

Mutaciones citogenéticas

Gracias al estudio de las diferentes mutaciones que acompañan a la LMA, la humanidad ha comprendido, aunque no completamente, el papel que desempeñan estos genes críticos. En el caso de la t(8;21)(q22;q22) e inv(16)(p13q22), cuyos productos de fusión son RUNX1/RUNX1T1 y CBFB/MYH11, respectivamente, se encuentran involucradas proteínas de la familia de factores de transcripción de unión nuclear (*core binding factors* [CBF]), los cuales son requeridos en la ontogenia hematopoyética y son reguladores claves en diversos pasos de la hematopoyesis. La familia CBF consiste de 3 subunidades CBFA de unión al ADN (RUNX1, RUNX2 y RUNX3) y una subunidad común, CBFB, que no tiene interacción con el ADN pero incrementa la afinidad de las otras subunidades por este. Aunque los mecanismos por los cuales estos genes de fusión contribuyen a la patogénesis de la leucemia no son completamente comprendidos, se ha encontrado una actividad inhibitoria dominante sobre los genes blanco del complejo CBF silvestre, a través del reclutamiento del complejo correpressor nuclear. Fenotípicamente, la t(8;21)(q22;q22) se encuentra asociada predominantemente a la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB), mientras que la inv(16)(p13q22) tiene relación con la LMA mielomonocítica con eosinofilia (subtipo M4v de la FAB). Afectaciones en el gen KIT se encuentran asociadas como mutaciones secundarias^{20,24}.

Por su parte, la t(15;17)(q24;q21) es característica de la LMA promielocítica (LPA, subtipo M3 de la FAB) tanto de la variante hipergranular como de la microgranular (dependiendo del tamaño y de la cantidad de los gránulos azurófilos presentes en los promielocitos). Involucra la fusión de los genes PML, un factor de transcripción y supresor tumoral que regula la progresión del ciclo celular e induce la muerte celular, y RARA, receptor nuclear de ácido retinoico α que se une a los elementos de respuesta a ácido retinoico en los promotores de muchos genes, originando el gen de fusión PML/RARA. Normalmente, RARA se une con el receptor retinoicoX formando un heterodímero, el cual actúa como represor transcripcional reclutando al complejo correpressor nuclear histona desacetilasa, facilitando así el ensamblaje de los nucleosomas y el silenciamiento de varios promotores. La unión de su ligando (ácido retinoico) ocasiona un cambio conformacional que resulta en la activación transcripcional de genes requeridos para la diferenciación de los promielocitos. PML/RARA reprime a los promotores blanco de la cadena de señalización de la misma manera que RARA cuando no se encuentra unido a su ligando; sin embargo, a diferencia de la variante silvestre, requiere una mayor concentración del ligando para que esta represión sea eliminada, debido a que mantiene una interacción más estable con el complejo correpressor, así como con algunas metilasas como DNMT1 y DNMT3a. Además, PML/RARA tiene importantes efectos sobre la apoptosis debido a que

interfiere de manera dominante negativa con la función del PML silvestre y su regulación de p53. De esta manera, los defectos en la apoptosis permiten la activación oncogénica y la persistencia de la inestabilidad genómica. La mayoría de los pacientes con LPA son sensibles al tratamiento con ácido transretinoico, que permite la transcripción del ADN y, por consiguiente, la maduración celular. Mutaciones secundarias involucran principalmente a FLT3^{20,21,25,26}.

La t(9;11)(p22;q23) involucra a los genes MLLT3 y MLL, y usualmente se asocia a leucemias con características monocíticas como LMA monocítica (subtipo M4 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M5 de la FAB). El gen de fusión MLLT3-MLL es el rearreglo más común en LMA del gen MLL (aunque existen otros rearreglos menos comunes), el cual codifica una proteína histona metiltransferasa que, al asociarse con complejos proteicos, regula la transcripción a través del remodelamiento de la cromatina. MLL es un regulador positivo de la expresión de los genes HOX, factores de transcripción que participan en el desarrollo de múltiples tejidos, incluyendo el sistema hematopoyético. Los rearreglos de MLL tienen varios mecanismos para activar la expresión leucemogénica; en el caso de MLLT3-MLL, donde existe la pérdida del dominio de metilación de histonas H3K4 por parte de MLL, la región correspondiente a MLLT3 contiene dominios para el control transcripcional, interactúa con DOT1L, otra histona metiltransferasa que metila el residuo lisina 79 en la histona 3 (H3K79), y con MENIN1, factor transcripcional que se une a diversos promotores, provocando así el incremento de la transcripción de los genes HOX, lo que conlleva la proliferación celular y permite reactivar, en al menos algunos aspectos, la capacidad celular de autorrenovación^{20,27,28}.

La translocación balanceada t(6;9)(p23;q34), con el gen de fusión DEK/NUP214 como marcador, se presenta en LMA con o sin características monocíticas y a menudo asociada con basofilia y displasia multilineal, principalmente se relaciona con LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M4 de la FAB), aunque se puede presentar en algunos otros fenotipos. DEK/NUP214 codifica una proteína nucleoporina que actúa como factor de transcripción aberrante, y además altera el transporte nuclear por unirse a factores de transporte solubles. Adicionalmente se pueden presentar mutaciones en FLT3 como alteraciones complementarias²⁰.

La inv(3)(q21q26) involucra al gen EVI1, un factor de transcripción que presenta un patrón de expresión específico en CGH, el cual resulta esencial regulando el proceso de autorrenovación. Notablemente, EVI1 regula a factores de transcripción como GATA2, PBX1 y PLM, puede realizar modificaciones epigenéticas para silenciar ciertos genes por interactuar con histona desacetilasas y enzimas modificadoras de la cromatina, así como activar otros genes asociados a acetiltransferasas. RPN1 actúa como *enhancer* de la expresión de EVI1, con lo que el gen de fusión RPN1/EVI1 produce un incremento de la proliferación y bloquea la diferenciación celular, induciendo la transformación leucémica. Puede presentar cualquier patrón morfológico, a excepción de LPA, pero comúnmente se presenta como LMA sin maduración (subtipo M1 de la FAB), LMA mielomonocítica (M4) y LMA megacarioblástica (subtipo M7 de la FAB)^{20,29}.

La última anomalía citogenética recurrente en LMA es la t(1;22)(p13;q13), la cual presenta como marcador al gen

de fusión RBM15/MKL1, donde se unen el motivo de unión al ARN de RBM15 con el motivo de unión al ADN involucrado en la remodelación de la cromatina de MKL1. Este gen de fusión, por lo tanto, modula la remodelación de la cromatina, la diferenciación asociada a HOX, así como interfiere en algunas vías de señalización extracelular. Su fenotipo sugiere principalmente una LMA megacariocítica (subtipo M7 de la FAB)²⁰.

Mutaciones genéticas

Un grupo importante de pacientes (aproximadamente el 45%) con diagnóstico de LMA presentan un cariotipo normal. Estos pacientes se clasifican con un pronóstico clínico intermedio debido a que clínicamente no se tiene un marcador de referencia y su origen biológico aún es desconocido. Recientemente, con el desarrollo de metodologías de secuenciación masiva se han identificado nuevas mutaciones genéticas asociadas con la LMA. Algunos de los genes identificados incluyen a: KIT, FLT3, NPM1, CEBPA, RAS, WT1, BAALC, ERG, MN1, DNMT, TET2, IDH, ASXL1, PTPN11 y CBL. De todos ellos destacan los que afectan a los genes FLT3, NPM1 y CEBPA, porque se han asociado con la respuesta al tratamiento y el progreso de esta enfermedad^{7,8,10,20,30}.

En el 2008, la OMS publicó la actualización de la clasificación de neoplasias mieloides, siendo uno de los principales cambios en esta revisión la incorporación de las mutaciones en NPM1 y CEBPA como entidades dentro del grupo de LMA con anomalías genéticas recurrentes. La mutación en FLT3 no fue incluida como una entidad independiente debido a que esta se asocia con varias entidades; sin embargo, su significancia no debe ser subestimada, ya que su identificación en pacientes con cariotipo normal o con alguna anomalía cromosómica puede establecer el pronóstico de la leucemia²⁰.

El gen FLT3 codifica un receptor tipo tirosina cinasa (RTK) que juega un rol crítico en la hematopoyesis y el crecimiento celular, debido a que regula diversos procesos celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Normalmente reside en la membrana celular de manera monomérica, con una configuración que impide su activación^{31,32}. La mutación más común en FLT3 involucra una duplicación en tándem interna (ITD) entre los exones 14 y 15 en el dominio yuxtamembrana, la cual varía en longitud y posición de paciente a paciente³². Se ha sugerido que el cambio conformacional ocasionado por el segmento de la duplicación de FLT3-ITD es responsable de eliminar el impedimento estérico que normalmente bloquea la dimerización sin estimulación del ligando, exponiendo diversos sitios dentro de los dominios tirosina cinasa que inducen su autofosforilación^{10,31,32}. El principal impacto de FLT3-ITD es su asociación con altas cuentas blásticas, incremento del riesgo de recaída y disminución de la supervivencia. FLT3-ITD es especialmente frecuente en pacientes con cariotipo normal, t(15;17)(q22;q12) [PML-RARA] y t(6;9)(p23;q34) [DEK-NUP214]. Otras mutaciones asociadas ocurren en NPM1 y DNMT3a³¹⁻³⁴. En contraste con la proteína FLT3 silvestre, FLT3-ITD activa la vía STAT5 significativamente. La proteína STAT5 induce la expresión de genes como la ciclina D1, c-MYC y p21, los cuales son importantes para la proliferación celular. Por otra parte, las proteínas Pu.1 y CEBPA, involucradas

en la regulación de la diferenciación en células hematopoyéticas, son significativamente reprimidas, lo que sugiere su contribución en el bloqueo de la diferenciación^{10,31-33,35}. El segundo tipo común de mutación en FLT3 son mutaciones puntuales *missense* en el exón 20 del *loop* de activación en el dominio tirosina cinasa (TKD). Casi todas estas mutaciones involucran la sustitución de un aspartato por una tirosina en el codón 835 (D835Y) por una mutación puntual (GAT→TAT). El aspartato en la posición 835 pertenece al dominio aspartato-fenilalanina-glicina (DFG) del *loop* de activación, que juega un rol crítico en la prevención de la unión eficiente del ATP, pudiendo adoptar una forma cerrada (inactiva) o abierta (activa). Estas mutaciones producen un cambio conformacional en la proteína, perturbando el balance energético requerido para estabilizar la forma cerrada, eliminando su función autoinhibitoria que provoca su activación constitutiva. También se han identificado otras sustituciones, deleciones e inserciones dentro de este codón y otros aledaños^{10,31,36}.

NPM1 es una proteína que originalmente fue identificada como una fosfoproteína expresada en altos niveles en la región granular del nucléolo. NPM1 reside principalmente en el nucléolo, aunque se transporta rápidamente entre el núcleo y el citoplasma, lo que le lleva a tener parte en diversos procesos celulares, que incluyen el transporte de partículas prerribosomales y biogénesis de los ribosomas, la respuesta contra estímulos estresantes como radiación UV e hipoxia, el mantenimiento de la estabilidad genómica a través del control de la ploidía celular y la participación en procesos de reparación del ADN, la regulación de la transcripción a través del moldeamiento de los eventos

de condensación y descondensación de la cromatina; previene la agregación proteica en el nucléolo y participa en la regulación de la actividad y la estabilidad de supresores tumorales cruciales como p53 y ARF. En realidad NPM1 funciona como histona chaperona, capaz de realizar el ensamblaje de histonas y del nucleosoma, así como promover un incremento de la acetilación dependiente de la transcripción^{37,38}. Las mutaciones en el gen NPM1 son consistentemente heterocigotas, presentándose principalmente en el exón 12, con algunas pocas excepciones reportadas en el exón 11 y el exón 9. Aproximadamente 50 variantes genéticas han sido descritas, sin embargo en un 95% de los casos ocurren en la posición del nucleótido 960, siendo la mutación más común la duplicación de los nucleótidos TCTG en las posiciones 956 a 959, que es conocida como variante A. Independientemente de la variante de la mutación, todas ellas generan modificaciones en el extremo C terminal de la proteína, generando un dominio de exportación nuclear adicional rico en leucina, y segundo, la pérdida de los residuos aromáticos 288 y 290, que son cruciales para la localización nucleolar. Por esta razón, una de las características distintivas de las mutaciones en NPM1 es su sobreexpresión en el citoplasma de células leucémicas con LMA (NPM1c⁺)³⁹⁻⁴¹. Las mutaciones en NPM1 son muy estables, y la pérdida de la mutación generalmente se asocia con el cambio de cariotipo, de normal a anormal, y con una buena respuesta a la terapia y supervivencia a 5 años. La presencia de NPM1 se correlaciona significativamente con la presencia de FLT3-ITD; en contraste, las mutaciones en tándem dentro del gen MLL son usualmente excluyentes con NPM1. Fenotípicamente se asocia con LMA mielomonocítica

Tabla 2 Principales características de las anomalías genéticas recurrentes en la Leucemia mieloide aguda

Gen	Tipo de proteína	Clase de mutación	Cariotipo asociado	Fenotipo (FAB) comúnmente asociado	Pronóstico	Mutaciones adicionales asociadas
RUNX1-RUNX	Factor de transcripción	Clase II	t(8;21)(q22;q22)	M2	Bueno	Mutaciones en KIT
CBFB-MYH11	Factor de transcripción	Clase II	inv(16)(p13.1q22)	M4v	Bueno	Mutaciones en KIT
PML-RARA	Factor de transcripción	Clase II	t(15;17)(q22;q12)	M3	Bueno	Mutaciones en FLT3
MLLT3-MLL	Remodelador de la cromatina	Clase II	t(9;11)(p22;q23)	M4 y M5	Intermedio	—
DEK-NUP214	Factor de transcripción y nucleoporina	Clase II	t(6;9)(p23;q34)	M2 y M4	Malo	Mutaciones en FLT3
RPN1-EVI1	Factor de transcripción	Clase I	inv(3)(q21q26.2)	M1, M4 y M7	Malo	—
RBM15-MKL1	Factor de transcripción	Clase II	t(1;22)(p13;q13)	M7	Malo	—
FLT3	Receptor tirosina cinasa	Clase I	Normal, t(15;17)(q22;q12) y t(6;9)(p23;q34)	M3, M4 y M5	Malo	Mutaciones en NPM1 y DNMT3a
NPM1	Histona chaperona	Clase II (?)	Normal	M4 y M5	Bueno	Mutaciones en FLT3
CEBPA	Factor de transcripción	Clase II	Normal	M0 y M2	Bueno	Mutaciones en FLT3

(subtipo M4 de la FAB) y LMA monocítica (subtipo M5 de la FAB)^{39,41,42}.

CEBPA es un factor de transcripción que juega un rol fundamental en estados tempranos de la diferenciación mieloide y es particularmente expresado en células mielomonocíticas y específicamente es sobreexpresado durante la diferenciación granulocítica. CEBPA da lugar a 2 diferentes transcritos, usando 2 diferentes secuencias de inicio AUG dentro del mismo marco de lectura; la primera secuencia de inicio codifica una isoforma de 42 KDa (p42), mientras que la segunda secuencia de inicio codifica otra isoforma de 30 KDa (p30). Las células regulan la relación de p42/p30 a través la señalización celular desencadenada por rapamicina y la proteína cinasa R de la siguiente manera: bajo condiciones de crecimiento favorables, los factores de iniciación de la transcripción $\text{eIF2}\alpha$ y eIF4E incrementan su actividad, posiblemente a través del incremento de la actividad de c-MYC; a su vez, aquellas actúan promoviendo la transcripción de p30, que inicia el proceso de proliferación celular. De la misma manera, cuando existen bajos niveles de $\text{eIF2}\alpha$ y eIF4E se promueve la transcripción de p42, la cual induce diferenciación celular^{43,44}. Las mutaciones en CEBP α son mutaciones puntuales que pueden afectar la transcripción de la variante p42, permitiendo la sobreexpresión de la isoforma p30, o bien la región de zipper de leucina (bZIP) y el dominio de unión al ADN, de manera que se afecta su interacción con el ADN en el surco mayor, su dimerización e interacción con otras proteínas. La mayoría de los pacientes poseen más de una mutación en C/EBP α , y el escenario más frecuente es la combinación de 2 mutaciones en alelos diferentes (una mutación que bloquea la transcripción de p42 y otra en el bZIP), las cuales se asocian con un pronóstico favorable, así como a la LMA sin maduración (subtipo M0 de la FAB) y a la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB)^{43,45,46}.

En la tabla 2 se simplifican las características de las diferentes mutaciones citogenéticas y genéticas presentadas.

Conclusión

A pesar de los grandes avances en la caracterización genético-molecular de la leucemia mieloide aguda, existen todavía muchas preguntas que esperan respuesta. Los estudios de secuenciación masiva han abierto la puerta para poder analizar gran cantidad de genes y sus mutaciones, sin embargo aún es necesario vislumbrar entre aquellas que solo forman parte del contexto de la enfermedad y aquellas que controlan los procesos celulares claves de la patología. El entendimiento del rol que juegan estas mutaciones en la leucemogénesis debe proveer las bases para el desarrollo de mejores y más específicas formas de prevención y tratamiento, que además se puedan extrapolar a otros tipos de cáncer.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

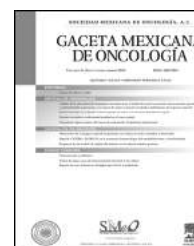
- Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R. Hematopoyesis. *Cancerología*. 2007;2:95-107.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional*. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 579-628.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasias. En: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional*. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 265-340.
- Nichol JN, Assouline S, Miller WH. The etiology of acute leukemia. En: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA, editores. *Neoplastic Diseases of the Blood*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 177-98.
- Renneville A, Roumier C, Biggio V, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: A review of the literature. *Leukemia*. 2008;22:915-31.
- Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368:1894-907.
- Liesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al., editores. *Williams Manual of Hematology*. 9th ed. United States of America: McGraw-Hill Education; 2016.
- Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:35-63.
- Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:179-98.
- Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2011;4:36.
- Chen S-J, Shen Y, Chen Z. A panoramic view of acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:586-7.
- Iliakis G, Wang Y, Guan J, Wang H. DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22:5834-47.
- Kolachana P, Subrahmanyam VV, Meyer KB, Zhang L, Smith MT. Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells in vitro and in the bone marrow in vivo. *Cancer Res*. 1993;53:1023-6.
- Hiraku Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage and apoptosis induced by benzene metabolites. *Cancer Res*. 1996;56:5172-8.
- Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002;21:7435-51.
- Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ, et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1993;82:3705-11.
- Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997;11:1661-4.
- Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: Leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15:1083-101.
- Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2014;15:e382-94.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- Thompson MA. Molecular genetics of acute leukemia. En: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al., editores. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1791-807.
- Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004;18:115-36.

23. Rice JC, Allis CD. Histone methylation versus histone acetylation: New insights into epigenetic regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13:263–73.
24. Speck N, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:502–13.
25. Puccetti E, Ruthardt M. Acute promyelocytic leukemia: PML/RAR α and the leukemic stem cell. *Leukemia.* 2004;18:1169–75.
26. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, de Braekeleer M. RARA fusion genes in acute promyelocytic leukemia: A review. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:347–57.
27. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:823–33.
28. Marschalek R. Mechanisms of leukemogenesis by MLL fusion proteins. *Br J Haematol.* 2011;152:141–54.
29. De Braekeleer M, le Bris M-J, de Braekeleer E, Basinko A, Morel F, Douet-Guilbert N. 3q26/EVI1 rearrangements in myeloid hemopathies: A cytogenetic review. *Futur Oncol.* 2015;11:1675–86.
30. Martelli MP, Sportoletti P, Tiacci E, Martelli MF, Falini B. Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: Biological and clinical implications. *Blood Rev.* 2013;27:13–22.
31. Meshinchi S, Appelbaum FR. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4263–9.
32. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:650–65.
33. Parcells BW, Ikeda AK, Simms-Waldrip T, Moore TB, Sakamoto KM. FMS-like tyrosine kinase 3 in normal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Stem Cells.* 2006;24:1174–84.
34. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: What is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:220–6.
35. Chan PM. Differential signaling of Flt3 activating mutations in acute myeloid leukemia: A working model. *Protein Cell.* 2011;2:108–15.
36. Griffith J, Black J, Faerman C, et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell.* 2004;13:169–78.
37. Grisendi S, Mecucci C, Falini B, Pandolfi PP. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:493–505.
38. Burgess RJ, Zhang Z. Histone chaperones in nucleosome assembly and human disease. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20:14–22.
39. Verhaak RGW, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): Association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood.* 2005;106:3747–54.
40. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood.* 2007;109:874–85.
41. Falini B, Bolli N, Liso A, et al. Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: Molecular basis and clinical implications. *Leukemia.* 2009;23:1731–43.
42. Falini B, Nicoletti I, Bolli N, et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias. *Haematologica.* 2007;92:519–32.
43. Leroy H, Roumier C, Huyghe P, Biggio V, Fenaux P, Preudhomme C. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia.* 2005;19:329–34.
44. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1416–24.
45. Nerlov C. C/EBP α mutations in acute myeloid leukaemias. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:394–400.
46. Pabst T, Mueller BU. Complexity of CEBPA dysregulation in human acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5303–7.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos bioéticos ante la selección de residentes conforme al perfil de personalidad para subespecialidad oncológica



Humberto Bautista Rodríguez^{a,*} y Guillermo Rafael Cantú Quintanilla^b

^a Comité de Bioética Hospitalaria, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^b Maestría en Bioética, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Recibido el 19 de febrero de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 8 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Bioética;
Selección;
Perfil de
personalidad;
Médicos residentes;
Subespecialidad
médica oncológica

KEYWORDS

Bioethics;
Choice;
Personality profile;
Resident doctors;
Medical oncology
subspecialty

Resumen Se plantea un análisis bioético sobre una propuesta futura de carácter preventivo generada por una creciente problemática que se ha desarrollado en la unidad médica, correspondiendo esta situación a la interacción del personal que en ella labora, el cual se encuentra en contacto directo con las necesidades médicas y psicológicas del paciente y familiar oncológico, refiriéndose así al actuar médico que afecta a la relación del binomio médico-paciente. El planteamiento se hace para analizar y determinar cuáles podrían ser las repercusiones bioéticas al realizar la selección del personal médico residente, tomando en consideración su perfil de personalidad base y no solamente su perfil académico, porque al conocer el perfil de personalidad de cada médico residente se podrá determinar y pronosticar cómo será su actuar frente al paciente crónico.

© 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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Bioethical issues before the selection of resident under personality profile for medical oncology subspecialty

Abstract A bioethical analysis is presented on a future proposal of a preventive character, created by a growing problem that has developed in the Medical Unit: this situation corresponds to the interaction of the staff that work in it, and which is directly associated with the medical and psychological needs of oncology patients and their families. Thus, it refers to a physician

* Autor para correspondencia. Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc y Eje 3 Sur. Col. Roma Sur, Ciudad de México, México. Tel.: +(55) 5627-6900. Ext: 22778.

Correo electrónico: Humberto@psico-oncologia.com.mx (H. Bautista Rodríguez).

update that affects the doctor-patient relationship binomial. The approach is to determine and analyse what might be the bioethical impact on selecting junior medical staff, by taking into account their personality-based profile, and not just their academic profile. This is because knowing the personality profile of each resident doctor may determine and predict how they will interact with the chronic patient.

© 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 término «bioética» (del griego *bios*, «vida», y *ethos*, «ética») es un nombre nuevo, desconocido en amplios sectores de la sociedad actual, utilizado por vez primera por el oncólogo estadounidense Van Rensselaer Potter en su libro *Bioética: un puente hacia el futuro* (1971), en el que propone la siguiente definición de su neologismo: «Puede definirse como el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias humanas y de la atención sanitaria, en cuanto se examina esta conducta a la luz de valores y principios morales».

La bioética está definida como «el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y del cuidado sanitario, en cuanto que tal conducta se examina a la luz de los valores y de los principios morales»¹; así pues, la bioética trata cuestiones del actuar humano, incluyendo cuestiones morales, epistemológicas y ontológicas y aceptando la diversidad de enfoques para construir un acuerdo moral de unidad, dando así lugar a un estudio pluralista cuyo contenido se va descubriendo mediante la evaluación y la discusión crítica de la racionalidad humana que busca el bien y la justicia para la misma humanidad.

Pero el problema de la bioética es lograr llegar a un acuerdo en el que se desarrolle el bien y la justicia para todas las personas que se encuentren ante un hecho concreto, porque este hecho, por muy pequeño que sea, al ser aceptado, rechazado o modificado generará cambios para todo el sector que se encuentre en la onda concéntrica; pero esta onda concéntrica desconoce sus alcances hasta que por fin alcanza la orilla que la reporta, llegando en algunos sectores a hacer un bien y en otros en hacer un mal.

Un problema bioético es aquel que se presenta ante una decisión en la cual se afecta a una de las partes, pero resulta afectada no por un acto de «dolo» sino por una afectación secundaria, ya que al tratarse de un acto con la intención de lastimar es automáticamente catalogado como un acto moralmente malo desde el inicio, con repercusiones de la misma índole; también un problema bioético es una cuestión conflictiva que se presenta en muchos ámbitos del desarrollo humano, incluyendo el aspecto de la salud (física y mental), porque la mayoría de las decisiones que realiza el ser humano sobre estos 2 últimos aspectos derivarán en repercusiones de forma directa e indirecta que podrán llegar a beneficiar o lesionar a terceros, y por lo tanto se requiere realizar un análisis detallado a la luz de valores y principios morales vigentes para resolverse. Al plantear un criterio como el perfil de personalidad del sujeto para aceptarlo

como capaz de realizar una subespecialidad médica como las oncológicas podría ser considerado como excluyente y limitante sobre cada uno de los aspirantes, pero cabe recordar al médico inglés Thomas Percival, quien escribió un libro sobre ética médica, dedicado a ciertos aspectos éticos del ejercicio de la medicina. La obra de Percival, que data de principios del siglo XIX, responde a una situación en que las tensiones entre los médicos, especialmente por motivos de competencia profesional, eran muy intensas, situación que hoy se sigue repitiendo con mucha frecuencia en todos los ámbitos de la medicina y en especial de la llamada medicina privada, que vive de la clientela particular y de los seguros de gastos médicos.

Fue hasta el mismo siglo XIX cuando los colegios de médicos y asociaciones comenzaron a subrayar el interés por los aspectos éticos de la medicina, dando paso a la conformación de los primeros códigos deontológicos, que desde los valores inspirados en la ética hipocrática sintetizan las obligaciones que los médicos deben observar y replicar. Pero ante esta aclaración se presentó que en el año 2010 el servicio de atención al derechohabiente del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional registró 70 quejas contra el personal médico, constituyendo el 25% del total de las quejas; en el año 2011 se registraron 31 quejas en contra del personal médico, correspondiendo al 7% de las quejas; en el año 2012 fueron 27 quejas, correspondiendo al 30%². Las relaciones humanas e interpersonales generan fricciones, pero estas fricciones en el ámbito del desarrollo de la relación terapéutica médico-paciente limitarán la evolución favorable del segundo, porque tal como se manifiesta en el Código de la Asociación Médica Americana, «la vida de un enfermo puede ser acortada no solo por los actos, sino también por las palabras o maneras de un sistema»³, y toda queja interpuesta sobre el personal médico significa que se encuentra descontento con el trabajo o servicio recibido por parte del área médica tratante; pero al referirse al área médica no se hace alusión al espacio físico, sino al mismo personal que brinda la atención, y cuando en el actuar médico se está recayendo en este proceder, aun cumpliendo con el cometido de atender al paciente, se podría argumentar que fue otorgado el servicio, pero haciendo un daño al paciente.

Al día de hoy, con el progreso de la civilización y de las ciencias de la salud son muchas más las personas que pueden adquirir la formación médica, lo que plantea el dilema de seleccionar a las personas más idóneas para cada especialidad y subespecialidad que se han constituido y con su correspondiente impacto en la bioética, ya que el objetivo de formar personal sanitario enfocado en trabajar

con padecimientos humanos... es formar médicos profesionales humanos, los cuales puedan brindar y otorgar una atención que beneficie no solo el aspecto sintomático del receptor, sino que logre sanar los requerimientos reales del paciente, que está constituido como un ser bio-psico-social, mas no como un cuerpo con órganos portador de un padecimiento que hay que curar, sino que se debe intentar mejorar.

En muchos ámbitos laborales se han implementado diferentes procesos de selección y reclutamiento del personal; se evalúan las capacidades cognoscitivas mediante la aplicación de un test de coeficiente intelectual, se realiza una evaluación de conocimientos generales y varias entrevistas con el fin de conocer la historia y las características del candidato; en otras ocasiones, dependiendo del giro y de la dimensión de la empresa, también se incluye en la evaluación una valoración de las capacidades y competencias en sus candidatos, siendo en la mayoría de las ocasiones empresas que se encuentran enfocadas al ámbito de los servicios; pero no solo se limitan a evaluar sus capacidades, sino que realizan una evaluación en el perfil de personalidad de sus futuros trabajadores con el objetivo de conocer las características de su personalidad y así evitar alteraciones y problemas. El aspecto médico-quirúrgico es un área de trabajo muy delicada de estudiar y de desarrollar, debido a que el trabajo está enfocado sobre personas con necesidades que depositan su confianza sobre el médico. Y citando a Pellegrino y Thomasma, los cuales hacen referencia a que el *thelos* de la medicina es el bien del paciente, y lo definen como: «Ese bien [del paciente] es una idea compleja que incluye diversos bienes en una jerarquía ascendente: 1) el bien médico, que consiste en la restauración de las funciones fisiológicas y del equilibrio emocional; 2) el bien definido por el paciente, a partir de lo que este percibe como su bien; 3) lo que es bueno para los seres humanos como humanos y como miembros de la comunidad de los seres humanos, y 4) lo que es bueno para los seres humanos como seres espirituales»⁴.

Así pues, en muchas áreas laborales se realiza la selección de sus empleados conforme al perfil de personalidad, tomando ese factor como fundamental para su aceptación. Países como Estados Unidos y Australia someten a todos los candidatos que desean estudiar medicina a varias pruebas psicométricas, junto con la aplicación de escalas cognitivas y entrevistas dirigidas, con el objetivo de predecir el desempeño de sus candidatos⁵.

Eso ayudará a distinguir y a clasificar cuáles serán los candidatos que tendrán un buen desempeño académico clínico-quirúrgico, cumpliendo con el actuar médico pero dejando a un lado el desempeño y el desarrollo del *thelos* con el paciente y su familiar, cuestión que hoy en día es más que necesaria porque el aspecto de la medicina ha transmutado a un aspecto meramente económico, reduciendo el actuar médico-humano a un actuar médico-utilitario. En Australia se ha implementado una batería de evaluación para los candidatos a medicina llamada PQA (por sus siglas del inglés *Personal Qualities Assessment*) que consiste en 3 pruebas, las cuales miden las diferencias entre las habilidades del razonamiento cognitivo, identifican las características de personalidad por acercamiento (empatía y confianza) o alejamiento (narcisismo), y también determinan la orientación ética-moral, mostrando

validez y confiabilidad al ser comparada con pruebas de personalidad⁶.

A la fecha, se ha reportado un incremento considerable en los problemas con y entre los médicos residentes, siendo los principales problemas a nivel de desarrollo laboral (integración en el trabajo, apego a las reglas, interacción laboral, actitud y apego al trabajo entre superiores e iguales), así como problemas a nivel emocional (alteración y afectación en el estado de ánimo), incluyendo además problemas a nivel personal y relaciones interpersonales (agresiones físicas y verbales entre semejantes). Actualmente en la unidad médica se realizan 3 especialidades médicas (clínico-quirúrgicas) para la formación de médicos especialistas: oncología médica, oncología radio-terápica y oncología quirúrgica. Para lograr ser aceptado y realizar la especialidad en la unidad médica, el residente debe cubrir requisitos académicos y haber realizado una especialidad médica previa. En el caso de oncología médica, se requiere tener la especialidad de medicina interna; para poder realizar la especialidad de oncología quirúrgica, el residente debe haber realizado cirugía general, y anteriormente, para la especialidad de oncología radioterápica se requería que tuvieran la especialidad en medicina interna, situación que ha sido modificada y actualmente solo se les pide que tengan la licenciatura de médico cirujano. Pero en ninguna de las 3 subespecialidades médicas se incluye como criterio de aceptación tener un perfil de personalidad óptimo para formarse y lograr desarrollar un buen trabajo clínico-quirúrgico necesario para atender y trabajar con las personas portadoras de una enfermedad oncológica (paciente y familiar).

Al ingresar al Instituto Mexicano del Seguro Social se especifica que a todo médico residente le es realizada una evaluación en cuanto a su perfil de personalidad, pero se desconocen los mecanismos de evaluación y los resultados generados en dichas evaluaciones; es decir, se desconoce qué perfil de personalidad presentan los médicos residentes que se encuentran en las diferentes especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social. Y un estudio presentado por Wright especifica que un médico estable en su personalidad que presenta conciencia, siendo extravertido y abierto a nuevas experiencias, suele desarrollar una carrera exitosa y placentera, sin importar la especialidad que desea realizar; pero un médico con personalidad neurótica está más predispuesto al estrés y a principios de *burn-out*⁷. Y dado que la instancia que realiza esa evaluación inicial no da a conocer los resultados, se desconoce el tipo y la forma de estructura de personalidad que presentan nuestros residentes, así como el tipo de predisposición y apego a normas y estatutos; pero más evidente, se desconoce el desarrollo del trabajo profesional y humano que aportará el médico.

En el año 2010 se realizaron varias modificaciones en el área de oncología médica debido a que existían problemas con el desempeño académico de sus residentes, problemas en el ámbito laboral y de relaciones interpersonales; se realizaron cambios en los hábitos de estudio, en los tutores, en los días de descanso, en la derivación de pacientes e inclusive en los periodos de vacaciones para intentar mejorar el desempeño de los médicos residentes, pero no fue suficiente para mejorar la dinámica del área, pues se han reconocido los peligros de las largas jornadas y de la privación del sueño para la salud y la seguridad de los médicos y los pacientes.

Médicos cansados «no funcionan bien y no logran retener lo que han aprendido», como afirma Lockley en su artículo «*Effects of health care provider work hours and sleep deprivation on safety and performance*»⁸. Así que ante la nulidad en el cambio o en la reducción de la problemática, se procedió a la exploración del perfil de personalidad de los médicos residentes de dicha especialidad médica oncológica.

Al realizar la valoración y obtener los resultados, se esclareció que las alteraciones y los problemas de funcionamiento del área de oncología médica se debían a la presencia de psicopatología psiquiátrica y a procesos de neurosis no adaptativa entre sus residentes, siendo estas alteraciones: «trastorno de personalidad de tipo esquizofrenia de tipo paranoide, 4.17%; trastorno de personalidad antisocial, 4.17%; trastorno neurótico de personalidad, 4.17%; trastorno bipolar, 4.17%; trastorno obsesivo-compulsivo, 8.33%; trastorno depresivo, 8.33%; sin alteración psíquica, 20.83%; síntomas depresivos, 45.83%»⁹.

Desarrollo

Debido a esto, se planteó la necesidad de realizar la valoración de todos los médicos residentes que ingresan a la unidad médica, a fin de conocer y evitar futuras alteraciones en el correcto desempeño y atención a los pacientes que son atendidos en la esta unidad médica y para vislumbrar posibles focos de distrés entre la interacción del personal. Se realizó otro estudio en el año 2012 con todos los médicos residentes de primer año de las 3 especialidades médicas que fueron aceptados y que ingresaron a realizar su residencia; estos son los rasgos dominantes de las personalidades que se encontraron en los 21 médicos evaluados: «personalidad límite, 4.76%; hipcondría, 4.76%; obsesión-compulsión, 4.76%; personalidad pasivo-dependiente, 4.76%; personalidad pasivo-agresiva, 4.76%; personalidad antisocial, 9.52%; personalidad histérica, 9.52%; inestabilidad emocional, 9.52%; personalidad paranoide, 9.52%; narcisismo, 9.52%; baja autoestima, 14.3%; trastorno bipolar, 14.3%»¹⁰.

Al ver este tipo de personalidades se especifica que la capacidad de conflicto con los residentes de especialidades oncológicas del primer año de la generación 2012 del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es bastante alta, correspondiendo a un 71.42% de la población de residentes para generar y desarrollar conflictos entre ellos, con figuras de autoridad, con alteraciones de normas y reglas internas; harán caso omiso a figuras de jerarquía; se apoyarán sobre pretensiones falsas y arbitrarias con el fin de obtener su beneficio; presentarán poca y muy reducida capacidad de frustración, así como serán los iniciadores de conflictos y revueltas dirigidos a su propio beneficio, siendo estos altamente reactivos y no aceptando sus faltas. En contraparte, se cuenta solo con el 28.56% de los residentes con una baja capacidad para generar o desarrollar conflictos, pero estos desarrollarán procesos de identificación y afiliación ante situaciones que consideran injustas o con presencia de alevosía y ventaja sobre ellos, notificando al posible iniciador de la conflictividad, no siendo iniciadores de algún proceso negativo. Desarrollarán periodos de enojo, rebeldía y malestar traducidos en baja capacidad de trabajo y desempeño académico.

Tabla 1 Rasgos dominantes patológicos

Esquizofrenia
Personalidad límite
Personalidad pasivo-agresiva
Personalidad antisocial
Personalidad histérica
Inestabilidad emocional
Personalidad paranoide
Narcisista

Cuando el profesional sanitario presenta alteraciones a nivel emocional o psicológico, se presentará afectación en el desempeño laboral, repercutiendo de forma directa en el trabajo y en el desarrollo terapéutico del paciente, generando a su vez problemas en el funcionamiento del servicio clínico o quirúrgico que a la larga conllevarán a desviaciones que se manifestarán como problemas a nivel legal (materia civil o penal).

Retomando a Thomas y Pellegrino, en el paradigma de las virtudes referente al «acto de profesión», el médico ha realizado una promesa de estar al servicio de los enfermos al ingresar a estudiar esta profesión, estando ligado por el «juramento hipocrático»; con esto no me refiero a que el médico se encontrará al servicio entero del paciente, pero que sí se realizará una entrega en búsqueda de otorgar el máximo beneficio para lograr la estabilidad y la recuperación del paciente, siendo que los receptores de los servicios de los médicos residentes de esta unidad médica son pacientes con una enfermedad neoplásica y considerados como una población vulnerable ante la enfermedad y el tratamiento; por consiguiente, al encontrarse perfiles de personalidad conflictivos o reactivos de forma negativa sobre su desarrollo común en el quehacer con otros profesionales y para con el paciente, se presentarán alteraciones severas de tipo interpersonal y, evidentemente, se afectará el proceso terapéutico del binomio médico-paciente. En la tabla 1 se presentan los perfiles de personalidad que generan mayor alteración en la interacción del binomio terapéutico.

El problema que presentan estos perfiles conflictivos es la poca interacción y cohesión con el entorno, y, como se ha descrito anteriormente, la evolución de dichos perfiles ante la interacción entre ellos generará conflictos entre sí y sobre los demás perfiles que no presentan mayor alteración o interacción social, buscando solo su propio beneficio maximizando su bienestar sin importar el resto de la comunidad, llegando a utilizar a los demás a su beneficio para lograr un estado mejor; pero al realizar la interacción entre el paciente oncológico y su familiar se desarrollarán evidentes alteraciones y conflictos, debido a que estos perfiles definidos por su etiología no se apegarán del todo a normas establecidas, como el seguir indicaciones de los superiores, presentando justificaciones sobre su actuar, aunque este actuar no desarrolle un beneficio o busque un beneficio para el paciente, sino más bien único e individualista... llegando a ser racionalista, pero para fines de este publicado serán considerados como «perfiles racionalistas», delimitando que la evolución psíquica y social del perfil racionalista será en víspera de lograr su propia realización, sin importar el bien común o el desarrollo del otro. Llegarán a hacer caso omiso al artículo 4, del capítulo I del Código de Bioética

del Personal de Salud, el cual especifica que «el personal de salud tiene el compromiso de salvaguardar el prestigio de las profesiones que participen en las actividades de la atención médica, con atributos de honradez, capacidad y eficiencia»¹¹, recurriendo los perfiles racionalistas a solo velar por sus propios intereses —mas no por los de la institución médica— mediante su trabajo dirigido al paciente, faltando también al artículo 36 del Código de Bioética del Personal de Salud, que especifica «la capacidad de los miembros del equipo de salud, su colaboración, armonía y disposición de cooperar con los demás en beneficio de pacientes y de la comunidad»¹²; así como también dentro de ese proceso de autorrealización unitaria y racional se puede presentar la exhibición de algún error, no respetando el artículo 39 del Código de Bioética del Personal de Salud, el cual especifica que «el personal de salud puede señalar las fallas o desacuerdos que a su juicio se presenten con otros profesionales y técnicos, siempre con respeto, procurando no dañar el prestigio de algún colega o colaborador al hacerlo»¹³.

Pero no se quedará solo con el actuar de forma individual, sino que será manifiesto y derivado con el receptor del servicio clínico-quirúrgico, y reflejado como las 2 principales quejas interpuestas de carácter formal por los pacientes, siendo estas «maltrato» y problemas de «información». Analizado el «maltrato» en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, se encuentra afectando al primer artículo de la misma Declaración, el cual argumenta que «Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos y, dotados como están de razón y conciencia, deben comportarse fraternalmente los unos con los otros»¹⁴. Y al maltratar a una persona no se está haciendo valer el derecho que tiene como persona; así que ante este actuar se está incurriendo en una falta sobre la misma humanidad. Pero el análisis de este rubro se ve mucho más afectado, debido a que comparando esta queja con la Carta de los Derechos Generales de los Pacientes, se encuentra que en primera instancia se ha afectado el artículo 2 de la carta, el cual hace referencia a recibir trato digno y respetuoso, y especifica: «La paciente o el paciente tiene derecho a que el médico, la enfermera y el personal que le brinden atención médica se identifiquen y le otorguen un trato digno, con respeto a sus convicciones personales y morales, principalmente las relacionadas con sus condiciones socio-culturales, de género, de pudor y a su intimidad, cualquiera que sea el padecimiento que presente, y se haga extensivo a los familiares o acompañantes»¹⁵, encontrándose amparado por la Ley General de Salud en los artículos 51 y 83, así como en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica (artículos 25 y 48). Pero en la queja interpuesta no se especifica qué tipo de «maltrato» fue acreedor el paciente: si fue de carácter verbal, físico o psicológico. Pero aun así, al no haberse respetado el artículo 2 de la Carta a los Derechos Generales del Paciente, el personal de salud no respetó los estándares de trato social especificados en el Código de Conducta del Personal de Salud dictaminado en 2002, el cual establece que el comportamiento de los profesionales de la salud en su relación con los pacientes y familiares «debe ser profesional, amable, personalizado y respetuoso hacia los pacientes, con un trato digno y considerado respecto a la condición sociocultural de los pacientes, de sus

Tabla 2 Declaraciones y códigos no respetados ante el maltrato de médico a paciente

	Artículos
Declaración Universal de los Derechos Humanos	1.º
Derechos Generales de los Pacientes	2.º
Código de Bioética del Personal Sanitario	6.º, 8.º y 13.º
Código de Conducta del Personal Sanitario	1.º
Total de faltas bioéticas	6

convicciones personales y morales»¹⁶, así como tampoco se respetó el artículo 6 del capítulo II del Código de Bioética del Personal de Salud que hace referencia a la conducta bioética en la prestación de servicios de salud y especifica que «la población sana o enferma merece recibir del personal que presta atención a la salud lo mejor de sus conocimientos y destrezas en su beneficio, con interés genuino de mantener su salud y bienestar, y un trato amable, respetuoso, prudente y tolerante»¹⁷, y también el artículo 8 del mismo capítulo, que especifica que «la actitud del equipo de salud debe mantenerse e incrementar la confianza de los individuos a su cargo, especialmente de los pacientes y persona que los asiste, puesto que el humanismo con el que se preste la atención al enfermo contribuye directamente a su estabilización, recuperación o rehabilitación»¹⁸. Pero tampoco se respeta el artículo 13 del capítulo III del mismo código, que hace referencia al enfermo como centro de interés de la bioética, y especifica que «los enfermos son personas que padecen trastornos que alteran su estado físico, emocional y social, lo que los hace particularmente vulnerables, por lo que deben recibir un trato de consideración, amabilidad y respeto»¹⁹.

Al realizar la comparación en cuanto a los códigos y artículos de índole «no vinculante» que se verán afectados por el concerniente concepto de «maltrato» derivado de la relación entre el tipo de personalidad del residente y la interacción con pacientes y familiares, se afectarán en total 6 artículos provenientes de códigos y declaraciones no vinculantes, como se muestra en la tabla 2.

Ante el análisis y la clasificación de principios bioéticos que no fueron respetados se encuentran: beneficencia, porque al proporcionar maltrato al paciente y/o familiar no se les está dando el respeto y lugar como personas que son ofreciendo un maleficio de forma directa, así que no se está respetando el principio de no maleficencia; no se respetó el principio de justicia, ya que al proporcionar «maltrato» al paciente se le puede estar proporcionando «dignidad» porque se le está otorgando un lugar, pero no de la forma debida como a cualquier ser vivo, cayendo sin duda en la maleficencia.

Se presentará el problema de la información en la interacción con el paciente y su familiar, traducido en queja de «falta de información»; ante esta queja se está afectando al tercer derecho de la Carta de Derechos Generales de los Pacientes, el cual hace referencia a recibir información suficiente, clara, oportuna y veraz, especificando que «la paciente o el paciente, o en su caso el responsable, tienen

derecho a que el médico tratante les brinde información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento; se exprese siempre en forma clara y comprensible; se brinde con oportunidad con el fin de favorecer el conocimiento pleno del estado de salud del paciente y sea siempre veraz, ajustada a la realidad», amparado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica, artículos 29 y 30 NOM-168SSA1-1998, del expediente clínico, numeral 5.5.

Analizando esta queja bajo el Código de Conducta del Personal de Salud de 2002, en cuyo apartado de Estándares de Trato Social especifica que el equipo sanitario debe proporcionar la información clara, oportuna y veraz que a cada uno corresponda, entregada con mesura y prudencia, considerando la aguda sensibilidad de los pacientes y sus familiares, procurando favorecer su aceptación gradual sobre todo a las noticias desfavorables. Así como también que el equipo de salud se esforzará por establecer vínculos de comunicación efectiva con el paciente y sus allegados, y obtener así su confianza en el personal que los atiende y en su institución. Pero sobre todo el personal sanitario «informará al paciente, a sus familiares o a quien lo tutele, de manera veraz y oportuna sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico correspondiente o posible. La información se hará con mesura, prudencia y calidez, respetando la dignidad humana»¹⁶, así como también no se realizó el apego al artículo 14 del capítulo III del Código de Bioética del Personal de Salud, que especifica sobre la información que ha de realizarse con el paciente, y aclara: «El paciente, o su representante legal, debe ser informado por el médico tratante, con sentido humano, sobre su enfermedad, las alternativas para su tratamiento, las probables complicaciones y cómo evitarlas. Esto se expresará con lenguaje claro y veraz, de forma que sea inteligible para el enfermo, lo que le permitirá ser partícipe en el manejo de su propia enfermedad»²⁰.

Al realizar la comparación en cuanto a los códigos y artículos de índole «no vinculante» que afectan el concerniente concepto «falta de información» derivado de la relación entre el tipo de personalidad del residente y la interacción con pacientes y familiares, se afectarán en total 3 artículos provenientes de códigos y declaraciones no vinculantes, los cuales se muestran en la tabla 3.

No se respeta el principio bioético de beneficencia, porque al no proporcionar información comprensible al paciente no se le está ofreciendo un beneficio. No se está respetando el principio de no maleficencia, porque al no realizar la exploración de la comprensión de la información en el paciente se le está afectando, debido a que el paciente

puede llegar a tomar una decisión errónea. No se respeta el principio de autonomía, ya que el paciente, al no contar con información comprensible, no podrá tomar decisiones con un fundamento válido, llegando a estar condicionadas por el actuar u opinar médico, que evidentemente será confuso para el paciente, cayendo en la maleficencia.

Pero al realizarse las interacciones entre los médicos residentes y desarrollarse los problemas de conducta en los que se presentan conflictos entre iguales no se está respetando el artículo 1 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos: «Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos y, dotados como están de razón y conciencia, deben comportarse fraternalmente los unos a los otros»¹⁴ que aplica a los problemas de interacción ligados a la queja de maltrato o abuso de poder, continuando con el análisis del maltrato pero empleando el código de conducta del personal sanitario, el cual interpreta normas morales y de trato social, especificando el comportamiento ideal de los profesionales de la salud, presentando estándares de comportamiento del personal sanitario. Y al presentarse problemas de convivencia no se están respetando los estándares de conducta laboral, donde se especifica que «la relación con los compañeros del equipo de salud deberá ser afable y respetuosa, evitando comentarios y acciones doloosas que lesionen el prestigio o la imagen de los demás o la institución donde labora»²¹. Al analizar el concepto de maltrato entre personal sanitario y empleando el Código de Bioética del Personal de Salud, no se estará respetando el artículo 5, que especifica que «es necesario afirmar que el respeto a la dignidad humana se basa en el principio fundamental de que los seres humanos poseen igual valor»²². También en el mismo tenor sobre las relaciones interpersonales se presenta el artículo 36 del mismo Código, el cual especifica que «la capacidad de los miembros del equipo de salud, su colaboración, armonía y disposición de cooperar con los demás en beneficio de los pacientes y de la comunidad, constituyen las bases de la conducta bioética y el sustento de la calidad de los servicios»¹². Evidentemente, al presentarse problemas de relación interpersonal no se está respetando este artículo, y al continuar con el análisis de conflicto entre el personal sanitario y explorar la Carta de los Derechos Generales de los Médicos no se está respetando el artículo 5, referido a «recibir trato respetuoso por parte de los pacientes, familiares, así como del personal relacionado con su trabajo profesional»²³.

Ante el problema de interacción entre los médicos residentes y analizando esta problemática bajo los códigos y declaraciones no vinculantes por cada situación de conflicto en que se presenta maltrato o abuso de autoridad sobre un médico residente, sea de menor, mayor o igual jerarquía, se está recayendo en cometer 5 faltas bioéticas que, al no ser vinculantes, pueden pasar inadvertidas pero afectando la interacción y la interrelación entre el personal que será directamente reflejado en el desarrollo del «*thelos* de la medicina» sobre el paciente. Estas faltas se ilustran en la tabla 4.

Discusión

Retomando los perfiles racionalistas e iniciando con la *esquizofrenia*, las características de esta personalidad serán

Tabla 3 Declaraciones y códigos no respetados ante problemas de información de médico a paciente

	Artículos
Declaración Universal de los Derechos Humanos	—
Derechos Generales de los Pacientes	3.º
Código de Bioética del Personal Sanitario	14.º
Código de Conducta del Personal Sanitario	1.º
Total de faltas bioéticas	3

Tabla 4 Declaraciones y códigos no respetados ante el maltrato de médico a médico

	Artículos
Declaración Universal de los Derechos Humanos	1.º
Derechos Generales de los Pacientes	1.º
Código de Bioética del Personal Sanitario	5.º, 36.º
Código de Conducta del Personal Sanitario	5.º
Total de faltas bioéticas	5

narcisistas e indulgentes consigo mismo, debido a que él cree y considera que siempre se encuentra en lo correcto, con tendencia a justificarse sobre sus acciones, culpando a los demás de lo que ocurre a su alrededor, no llegando a aceptar la responsabilidad de su propio comportamiento, valorándose a sí mismo de manera poco realista y grandiosa, desconfiando de los demás, evitando las relaciones afectivas de forma profunda, y se mostrará altamente irritable, con tendencia a discutir y a evitar figuras de autoridad, porque no las reconoce, situación que genera gran conflicto en la dinámica a desarrollar en el ámbito laboral, debido a que al no reconocer figuras de autoridad hace caso omiso de indicaciones recibidas de superiores, limitando toda interacción a su propia percepción, generando conflictos con su relación interpersonal, argumentando y manifestando tener la única razón ante un hecho, minimizando y discriminando todo aporte que recibe de la sociedad. Por psicopatología de base, la estructura psíquica solo puede convivir consigo misma, sin lograr interactuar de forma recíproca con la sociedad. Llega a elaborar sus propios juicios de razón sobre cualquier situación, sea esta de carácter laboral, académico, social o personal, proponiendo esta situación al trabajo directo sobre el paciente; llegará a cometer errores sobre el tipo de tratamiento a seguir o el procedimiento a desarrollar sobre este, siendo que un error de estas características generará un mal mayor sobre el paciente, traducido en un tratamiento mal establecido sobre este que conllevará a su deterioro o posible muerte, recayendo en este caso en la maleficencia del paciente²⁴.

La *personalidad limítrofe* es la presencia de periodos alternos entre gran insensibilidad con respecto a las consecuencias de sus acciones y preocupación excesiva con respecto a los efectos de su comportamiento; como ejemplo de cierto tipo de paradoja, ante una insensibilidad sobre las consecuencias sociales de la propia conducta y una excesiva preocupación de su conducta se presentarán episodios en los que su comportamiento es de *actingout*, seguido de sentimientos de culpa y censura de sí mismos; sin embargo, esto no impedirá que manifieste *actingout*, y posteriormente serán comunes las quejas somáticas vagas, las tensiones y la fatiga. A menudo informarán que se sienten exhaustos e incapaces de enfrentar los problemas que los rodean. Los sentimientos de dependencia y su inseguridad personal dificultarán su adaptación. Son tan inseguros que necesitarán con frecuencia que se les muestre confianza acerca de su propia valía. Ante la convivencia en el ámbito de trabajo se desarrollará la búsqueda de personalidades dominantes y de respaldo que puedan en algún momento desarrollar vínculos de amistad, pero en búsqueda de aceptación y protección;

pero al presentarse en su mayoría personalidades conflictivas, se manifestará frustración y desaprobación propia, generando irritabilidad y malestar. Ante el trabajo clínico, quirúrgico o académico presentará poco desenvolvimiento, llegando en algunas ocasiones a manifestar interés en el aspecto del paciente (estudio de caso, mejor proceso de intervención quirúrgica) y en algunas otras (en momentos de frustración) apatía, desgana, maltrato y frialdad sobre el paciente²⁴. Al realizar un trabajo terapéutico encubierto con el paciente, con el objetivo obtener el reconocimiento de otros recaerá en el no respetar al paciente, porque puede no llegarlo a reconocer como persona sino como objeto de estudio.

Los rasgos característicos de la *personalidad pasivo-agresiva* es que presentarán angustia extrema, informando que sienten ansiedad, tensión, inquietud y presentando quejas somáticas, con episodios de agresividad y belicosidad. Son personas ambiciosas, pero al carecer de metas claras presentarán frustración por no tener la habilidad para llegar a un alto nivel en lo que pretenden. Procurarán negar que experimentan problemas de personalidad. Se describirán como felices y confiados en sí mismos, a pesar de lo que los demás piensen, con resistencia a aceptar explicaciones psicológicas con respecto a los problemas médicos que perciben. Ante el trabajo clínico, presentarán excusas para la no realización de las actividades requeridas, y aunado a la demanda constante del paciente oncológico, desarrollarán constantes procesos de enojo, frustración e ira, ya que manifestarán y presentarán somatización como forma de justificación y recaerán en la maleficencia del paciente, porque no desarrollarán vínculos de armonía ni de relación terapéutica entre el binomio médico-paciente²⁴.

La *personalidad antisocial* desarrolla problemas para seguir órdenes de superiores, haciendo caso omiso a normas y valores, recayendo en maleficencia, no respetando la autonomía y beneficencia del paciente y, por consiguiente, no ejerciendo la justicia, porque esta personalidad busca generar dificultad a nivel de norma social, ya que se rige bajo su propio código de ética. Sobre el trabajo directo con el paciente llegará a presentar errores sobre el tipo de tratamiento a seguir o el procedimiento a desarrollar, ya que esta personalidad solo actuará bajo su convicción, sin buscar el beneficio del otro; es decir, en la búsqueda de un logro personal puede llegar a generar un mal mayor sobre otro, traducido en un mal aplicado sobre el paciente que conllevará a su deterioro o posible muerte con la justificación de la búsqueda en la mejora de un aspecto académico²⁴.

La *personalidad histérica* presentará quejas físicas vagas, que aumentarán bajo el estrés y desaparecerán cuando este disminuya. Generalmente no se presentarán ansiedad ni depresión graves, desarrollando un nivel de eficiencia reducido en los ámbitos académico y profesional. Preferirán explicaciones médicas con relación a sus síntomas y se resistirán a aceptar interpretaciones psicológicas; asimismo negarán y racionalizarán fallas presentando poca capacidad de *insight* sobre sus dificultades. Se percibirán a sí mismos como normales, responsables y sin fallas, no sentirán preocupación por sus síntomas y problemas, siendo demasiado optimistas e ingenuamente ilusorios. Se manifestarán periodos de inmadurez, egocentrismo y egoísmo, por lo que también podrán ser muy narcisistas. Se mostrarán pasivos y dependientes, desarrollando inseguridad si

no obtienen la gran atención y simpatía que necesitan. Se les verá como sociables y extrovertidos, pero sus relaciones serán típicamente superficiales, ya que no se involucran con los demás. Existirán ganancias secundarias asociadas con las quejas físicas. Posiblemente mostrarán resentimiento y hostilidad hacia quienes ellos consideran que no les ofrecen suficiente atención y apoyo, ya que se sentirán injustamente tratados por la vida. Se les considerará sobrecontrolados y pasivo-agresivos en sus relaciones, mostrando arrebatos de ira ocasionales. Otra característica de este tipo de personalidad es la tendencia a reducir los hechos del exterior, es decir, a minimizar la sintomatología que puede llegar a manifestar el paciente ante su enfermedad o dolor secundario derivado de este, realizando maltrato de forma pasiva al paciente; pero cuando se presentan episodios de estrés, las acciones de este tipo de personalidad no podrán medir su actuar²⁴.

La *inestabilidad emocional* se manifiesta como enojo crónico e intenso, con impulsos hostiles y agresivos, por lo que no conseguirán expresar de manera apropiada sentimientos negativos, con problemas para controlarse, desarrollando y manifestando periodos breves de exhibicionismo (*acting-out*) violento y agresivo; asimismo, ignorarán el origen de este comportamiento agresivo y sus consecuencias. Serán extrapunitivos, considerando su comportamiento como problemático, ya que culparán a los demás de lo que les sucede. No mostrarán ansiedad ni depresión que los incapacite, pero en cambio expresarán sus quejas somáticas. Se presentarán desadaptación sexual y promiscuidad de forma común ante situaciones de estrés sobre este tipo de personalidad. Tenderán a exigir la atención y la aprobación de los demás, en especial de las figuras de autoridad o superiores en sus ámbitos de trabajo; serán muy susceptibles al rechazo y a la desaprobación sobre una acción mal tomada o alguna corrección realizada sobre estos, tornándose hostiles cuando se les critique. Aunque exteriormente se mostrarán conformes, interiormente serán rebeldes. Después de presentar periodos de *acting-out*, se pueden desarrollar pensamientos o acciones suicidas. Muchas veces expresarán su agresión en forma pasiva pero insistente, por lo que es factible que ello les llegue a ocasionar problemas con los demás; esa es la razón por la que muchas de estas personas presentan conflictos con su familia o con su pareja. Ante la dinámica con las demás personalidades presentes en el área de trabajo del residente se buscará desarrollar alianzas con personalidades inferiores a fin de poder contrarrestar alguna personalidad sobresaliente o más dominante de esta; al no lograrlo, se desarrollarán conflictos con estas, buscando la nula unificación de los demás. En este tipo de personalidad, al estar en contacto con pacientes desarrollarán desapego, poco o nulo interés ante la interacción y el trato directo con el paciente, recayendo en la maleficencia sobre este último, porque no será considerado como una persona que presenta necesidades²⁴.

En la *personalidad paranoide*, se mostrarán demasiado susceptibles y desconfiados, se percibirán vulnerables con respecto a amenazas reales o imaginarias, sentirán ansiedad, y quizá manifiesten periodos de llanto y temblor con frecuencia. Tenderán a reaccionar demasiado ante la más mínima presión y responderán a serios reveses refugiándose en fantasías. Se manifestarán signos de trastornos en el pensamiento, y se presentarán quejas para pensar y problemas

para concentrarse. Podrán desarrollar cuadros de delirio, alucinaciones, discurso irrelevante e incoherente, así como lucir desorientados y perplejos. La capacidad de juicio de estas personas será limitada. Aunque se describirán a sí mismos como felices, tranquilos, adaptables y con buenas condiciones de salud, serán los demás quienes los verán como enojones, hostiles y demasiado susceptibles al estrés. Se presentarán periodos alternos de sobrecontrol y arrebatos emocionales directos y poco controlados. Ante la dinámica del trabajo con los pacientes se presentarán conflictividades, ya que tenderán a evitar responsabilidades directas, limitándose a canalizar y responsabilizar a otro; no seguirán la línea de jerarquía marcada, porque optarán por saltarse los procesos en búsqueda de una justificación que les convenga. No podrán reaccionar de forma acertada ante situaciones de estrés, se presentarán constantes bloqueos a nivel mental y físico que conllevarán a una mala y errónea ejecución del actuar sobre el paciente, que podrá traducirse en errores médicos que lesionarán al paciente, inclusive llegando a dañar o a matar al paciente ante un actuar mal enfocado, recayendo en maleficencia sobre el paciente de forma secundaria por un actuar no medido²⁴.

Los médicos con un perfil dominante de *personalidad narcisista* se mostrarán inmaduros, narcisistas e indulgentes con sí mismos, se caracterizarán por hacer demandas excesivas y poco realistas en sus relaciones con los demás; asimismo, buscarán atención y simpatía. Por lo general sospecharán de los demás y resentirán que se les exija algo. Los problemas en las relaciones con otros serán característicos de sus conflictos psicológicos, en especial cuando estos involucren a personas del sexo opuesto. Desconfiarán de los motivos de los demás y tenderán a evitar involucrarse emocionalmente de manera profunda. Considerados irritables, malhumorados, personas a las que les gustará discutir, resentidas con las autoridades, serán comunes los problemas de personalidad en cuanto a la adaptación. En el trabajo sobre los pacientes se mostrarán distantes, con periodos de despotismo, generando sentimientos de superioridad-autoridad sobre los pacientes, y se manifestarán periodos de soberbia, con tendencia a minimizar, limitar y menospreciar al paciente. Ante la dinámica con las demás personalidades, al presentarse la convivencia con alguna dominante se desarrollarán conflictos y comenzará la lucha por el poder, con tendencia a buscar aliados en las personalidades pasivas, recayendo esta personalidad en la maleficencia de su actuar sobre el paciente²⁴ y traduciendo este actuar en un problema de maleficencia sobre el paciente, generando así el «maltrato» directo con su actuar.

Todas las personalidades anteriormente presentadas ante las interacciones entre los médicos residentes y los problemas de conducta característicos de cada una de ellas desarrollarán eventualmente conflictos entre iguales; ante esto no se están respetando el artículo 1 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos: «Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos y, dotados como están de razón y conciencia, deben comportarse fraternalmente los unos a los otros»¹⁴, que se aplica a los problemas de interacción ligados a la queja de maltrato o abuso de poder. Continuando con el análisis del maltrato pero empleando el Código de Conducta del Personal Sanitario, el cual interpreta normas morales y de trato social, especificando el comportamiento ideal de los profesionales

de la salud, presentando estándares de comportamiento del personal sanitario; y al presentarse problemas de convivencia no se están respetando los estándares de conducta laboral, que especifican que «la relación con los compañeros del equipo de salud deberá ser afable y respetuosa, evitando comentarios y acciones dolosas que lesionen el prestigio o la imagen de los demás o de la institución donde labora»²¹.

Conclusiones

De aceptarse la propuesta de selección de residentes para realizar alguna de las especialidades oncológicas empleando como criterio el perfil de personalidad base, permitiendo solo a los residentes que presenten un perfil de personalidad sin psicopatología psiquiátrica que afecte la interacción con la sociedad, residentes, personal sanitario, pero principalmente pacientes y familiares con padecimiento oncológico, y al analizarlo con un enfoque personalista-principalista se vislumbrarán problemas bioéticos, debido a que no se respetarán los principios como la beneficencia, la autonomía, la justicia, la humildad, el permiso, y se recaerá sobre maleficencia en el residente, ya que será rechazado por una condición de interacción social y sus posibles consecuencias, no respetando su capacidad de actuar y racionalizar, pudiendo plantear soluciones como el aceptarlos a la residencia y canalizar dichas personalidades conflictivas para que inicien un proceso de salud mental, pero con el inconveniente de que, por la nomenclatura y la conformación de la personalidad, estas no aceptarán reconocer encontrarse en dicha condición, evitando o inclusive no acudiendo a iniciar un trabajo psicoterapéutico, ya que no reconocerán motivos de consulta; al plantearse que la condicionante de aceptación es el proceso psicoterapéutico acudirán, pero no con la convicción de buscar o lograr una mejoría, recayendo en intentar manipular la situación mostrando estabilidad emocional, derivando así a iniciar un proceso de vigilancia estrecho con el servicio de salud mental (saturando dicho servicio con más carga de trabajo), pero esa intención podrá ser integrada e interpretada como «acoso» sobre el mismo médico residente, derivando en focos de distrés.

Evidentemente, la unidad médica, al aceptar esa propuesta de selección y ser analizada con un enfoque personalista, se le estaría presentando como una unidad médica elitista y excluyente, llegando a no ser inclusiva y en cierta forma discriminativa y racional porque no visualiza el maleficio directo de la persona excluida con la justificación de su máximo beneficio. Pero al realizar el análisis bajo un enfoque utilitarista-principalista se estarán respetando los principios que se estarían violando bajo el enfoque personalista, debido a que ante la decisión de no aceptación del residente por psicopatología se estará limitando la plantilla de médicos residentes a solo personas con capacidad psíquica de poder abordar y trabajar sobre las necesidades del paciente-familiar y los requerimientos de la unidad médica, buscando el desarrollo del «*telos* de la medicina» en cada actuar y proceder del médico y de la unidad médica. Se generarán beneficios en todas las partes involucradas, afectando solo al individuo que no es apto para ese requerimiento. Así pues, si se aceptara y aplicara la propuesta de selección se reducirían las quejas de maltrato y los problemas interpersonales que actualmente se reportan, y

no se presentarían violaciones bioéticas sobre el paciente-familiar, médicos y personal sanitario.

Pero ante un actuar en el cual se presentan consecuencias de forma directa e indirecta para varias partes, deben evaluarse las consecuencias no solo a corto plazo sino como con la onda concéntrica, y solo se sabrá de su alcance cuando toque tierra firme. Así que si este aspecto es evaluado y visto de forma inmediata se podrá considerar solo el rechazo, limitando el proceder de la unidad excluyente, pero al visualizar la decisión de forma prospectiva sobre la no aceptación por psicopatología se estará generando un beneficio al residente, ya que no se le permitirá sumergirse en un ambiente académico-laboral de estrés como lo son estas 3 residencias médicas cuyo principal denominador es un paciente con amplias necesidades físicas, médicas, emocionales y psicológicas, sumergido en un proceso de cambios y modificaciones de carácter holístico, y un familiar convertido en cuidador principal que en la mayoría de las ocasiones se encuentra criticado y maltratado por una sociedad que no entiende de la enfermedad; así, estos dos recaen en refugiarse en el actuar médico, absorbiendo estructura psíquica del personal sanitario y generando en las personalidades con psicopatología conflictiva cuadros reactivos negativos transmutando el estrés en distrés y focos de alteración mayor. Así que resulta mucho más conveniente no exponer al médico residente a situaciones negativas y de alteración y canalizarlo a un área de acción en la cual no pueda generar ni generarse un daño, y así podrá presentar mejor control y desarrollo psíquico, beneficiando de forma directa a la sociedad y a los pacientes que pudieran haber presentado algún daño directo o colateral con su actuar, siendo este enfoque de propuesta con carácter humanista, ya que contempla un beneficio para todas las partes involucradas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

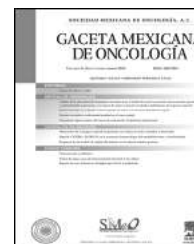
1. Reich WT, editor. Encyclopedia of Bioethics. 2nd ed. Nueva York: MacMillan; 1995.
2. Estadística, Departamento de Atención al Derecho-Habiente UMAE. Hospital de Oncología, 2013.
3. Código de Ética. Asociación Médica Americana.
4. TheVirtues, 58. En: Ferrer JJ, Álvarez JC, editores. Para fundamentar la bioética. Teorías y paradigmas teóricos en la bioética contemporánea. Brasil: Ediciones Loyola; 2003. p. 179-200.
5. Koenig JA, Sireci SG, Wiley A. Evaluation the predictive validity of MCAT scores across diverse applicant groups. Acad Med. 1998;73:1095-106.
6. Bore M, Munro D, Kerridge I, Powis D. Selection of medical students according to their moral orientation. Med Educ. 2005;39:266-75.
7. Wright N, Tanner MS. Medical students' compliance with simple administrative tasks and success in final examinations: Retrospective cohort study. Br. Med. J. 2002;324:1554-5.
8. Lockley SW, Barger LK, Ayas NT, Rothschild JM, Czeisler CA, Landrigan CP. Effects of health care provider work hours and sleep deprivation on safety and performance. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2007;33 11 Suppl.:7-18.

9. Bautista H. Evaluación de Personalidad en Médicos Residentes de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, como medio de conocimiento del personal a fin de reducir alteraciones en el trabajo con el paciente y del servicio [tesis de Maestría]. México, D.F.: Centro de Postgrados de Estado de México; 2010.
10. Bautista H. Predicción de Problemas en áreas de trabajo Clínico-Quirúrgicas del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mediante la Evaluación de Personalidad de los Médicos Residentes del Hospital; como medio de conocimiento del personal a fin de evitar alteraciones en el trabajo con el paciente y el servicio [tesis doctoral]. México, D.F.: Centro de Postgrados de Estado de México; 2012.
11. Código de Bioética del Personal de Salud, art. 4, cap I.
12. Relaciones Interpersonales del Equipo de Salud, Código de Bioética del Personal de Salud, art. 36, cap. IV.
13. Relaciones Interpersonales del Equipo de Salud. Código de Bioética del Personal de Salud, art. 39, cap. IV.
14. Declaración Universal de los Derechos Humanos, art 1.
15. Carta de los Derechos Generales de los Pacientes, art. 2.
16. Código de Conducta del Personal de Salud, dictaminado en 2002.
17. Código de Bioética del Personal de Salud 2002, art. 6, cap. II.
18. Código de Bioética del Personal de Salud 2002, art. 8, cap II.
19. Código de Bioética del Personal de Salud 2002, art. 13, cap III.
20. Código de Bioética del Personal de Salud 2002, art. 14, cap. III.
21. Estándares de conducta laboral, Código de Conducta del Personal Sanitario.
22. Código de Bioética del Personal de Salud 2002, art. 5, cap. I.
23. Carta de los Derechos Generales de los Médicos, art. 5.
24. Gómez-Maqueo E, León M. Uso e interpretación del MMPI-2 en español. México D.F.: Manual Moderno; 2003. p. 166-91.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Cáncer renal metastásico, respuesta histopatológica completa posterior a sunitinib



Aarón Miguel Flores Aguilar^{a,*}, Alejandro Priego Niño^a,
Edgar Cárdenas Rodríguez^a, Fernando Silva Bravo^b y Claudia Teresita Gutiérrez^c

^a Servicio de Urología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Puebla, México

^b Servicio de Oncología médica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Puebla, México

^c Servicio de Patología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Puebla, México

Recibido el 5 de diciembre de 2015; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 10 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer renal
metastásico;
Sunitinib;
Respuesta completa;
Inhibidores de la
tirosina cinasa

Resumen Aproximadamente el 25% de los pacientes se presentan con cáncer de células renales metastásico (CCRm) al momento del diagnóstico. Los inhibidores con actividad cinasa multitirósina han revolucionado el tratamiento del CCRm desplazando la terapia con citocinas. El sunitinib, inhibidor de la tirosina cinasa, ha mostrado eficacia en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, con tasas de respuesta completa de alrededor del 3%. Presentamos la remisión histológica completa posterior de sunitinib en CCRm.

Masculino 65 años, hipertenso, inicia en 2013 con pérdida ponderal de peso, dolor en hipocóndrio derecho, y aumento de volumen abdominal ipsilateral; hallazgo tomográfico tumor en riñón derecho de 24 × 13.8 × 10 cm, realce 98 UH, conglomerado ganglionar perihilar; tórax con imagen única heterogénea con centro hiperdenso en segmento apical del pulmón izquierdo. Biopsia renal percutánea con reporte de carcinoma de células renales Fuhrman I. Inicia sunitinib 50 mg vo/24 h, 4 semanas, descansando 2 semanas, 3 ciclos. Al término la tomografía muestra tumor de 10.2 × 8.1 × 5.1 cm hipodenso en centro, calcificaciones periféricas, realce difuso, tórax sin lesiones. Se realiza nefrectomía radical derecha con reporte histopatológico de infiltrado inflamatorio, necrosis, sin evidencia de tumor.

Actualmente la integración de cirugía y terapia sistémica representa la mejor opción de tratamiento para muchos pacientes con enfermedad avanzada.

* Autor para correspondencia. Médico adscrito al Servicio de Urología, Servicio de Urología, UMAE IMSS Puebla, México. Dirección. 2 Norte n.º 2004. Col. Centro C.P. 72000, Puebla, Pue. Tel.: +(01 222) 232 9029/242 4520. Ext: 61755. Celular: 55 22 99 09 23.

Correo electrónico: dr.floresag@yahoo.com.mx (A.M. Flores Aguilar).

El tratamiento del CCRm se ha revolucionado a partir de la era de la terapia blanco, con respuestas parciales de hasta un 30-40%, y respuesta completa en casos aislados. La terapia neoadyuvante ha demostrado disminuir el tamaño tumoral y permitir la cirugía posterior en pacientes seleccionados.

© 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/>).

KEYWORDS

Metastatic renal cell carcinoma;
Sunitinib;
Complete response;
Tyrosine kinase inhibitors

Metastatic renal cancer; histopathological complete response after sunitinib

Abstract Approximately 25% of with renal cell carcinoma have already reached the metastatic phase of disease (mRCC) at the time of diagnosis. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors have revolutionised the treatment of mRCC, replacing cytokine therapy. Sunitinib, a tyrosine kinase inhibitor has shown to be effective in terms of progression free survival and overall survival, with complete response rates of around 3%. A case is presented of a complete histological response after sunitinib in mRCC.

A 65 year-old hypertensive man, who in 2013 began with a considerable loss of weight, pain in the right hypochondrium, and an increase in ipsilateral abdominal volume. The computed tomography found a tumour of $24 \times 13.8 \times 10$ cm in the right kidney, with 98 HU enhancement and a peri-hilar lymph node conglomerate. The thorax showed a single heterogeneous image with a hyperdense centre in the apical segment of the left lung. The percutaneous renal biopsy reported a Fuhrman grade I renal cell carcinoma. Sunitinib was started at 50 mg orally every 24 hours for 4 weeks, resting for 2 weeks, for 3 cycles. At the end of the treatment the tomography showed a tumour of $10.2 \times 8.1 \times 5.1$ cm hyperdense in the centre, peripheral calcifications, diffuse enhancement, and the thorax with no lesions. A right radical nephrectomy was performed, with the histopathology reporting an inflammatory infiltrate, necrosis, and with no evidence of a tumour.

The combination of surgery and systemic therapy is currently the best treatment option for many patients with advanced disease.

The treatment of mRCC has been revolutionised from the era of blanket therapy, with up to 30% - 40% partial responses, and a complete response in isolated cases. Neoadjuvant therapy has been shown to decrease tumour size and enables surgery to be performed in selected patients.

© 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

Aproximadamente el 25% de los pacientes se presentan con cáncer de células renales metastásico (CCRm) al momento del diagnóstico¹; históricamente, el pronóstico de estos pacientes era pobre debido a la radiosensibilidad y quimiosensibilidad². Investigaciones acerca del comportamiento biológico y genético del cáncer renal han conducido a la identificación de 2 principales cascadas de señalización que tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad: vía de von Hippel-Lindau/factor inducible por hipoxia y la vía diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)^{3,4}. Diversos agentes terapéuticos se han desarrollado, incluyendo inhibidores de receptores con actividad cinasa multitirosina, y han revolucionado el tratamiento del CCRm, desplazando la terapia de citocinas como el estándar de cuidado en la práctica clínica. El sunitinib es un inhibidor de la tirosina cinasa con múltiples blancos, que ha mostrado eficacia en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el marco de un ensayo clínico aleatorizado comparado con el interferón, con tasas de respuesta completa de alrededor del 3%⁵.

En este trabajo presentamos la remisión clínica e histológica completa después de sunitinib como tratamiento neoadyuvante en un CCRm.

Presentación de caso

Se trata de paciente masculino de 65 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica controlada, que inicia su padecimiento en julio de 2013 con pérdida de peso 8 kg en 2 meses, dolor intermitente en hipocondrio derecho, y aumento de volumen en hemiabdomen derecho, niega hematuria; se solicita tomografía computada, con hallazgo de riñón derecho con pérdida de la arquitectura en su totalidad, por presencia de un tumor de $24 \times 13.8 \times 10$ cm, con realce a la aplicación de medio de contraste hasta 98 UH, invasión de grasa perirrenal hacia polo superior, conglomerado ganglionar perihiliar voluminoso, e imagen sugestiva de trombo en vena renal derecha, y cava infradiafragmática (fig. 1 a y b). La tomografía computada de tórax muestra imagen única heterogénea con centro hiperdenso en segmento apical en pulmón izquierdo. Debido

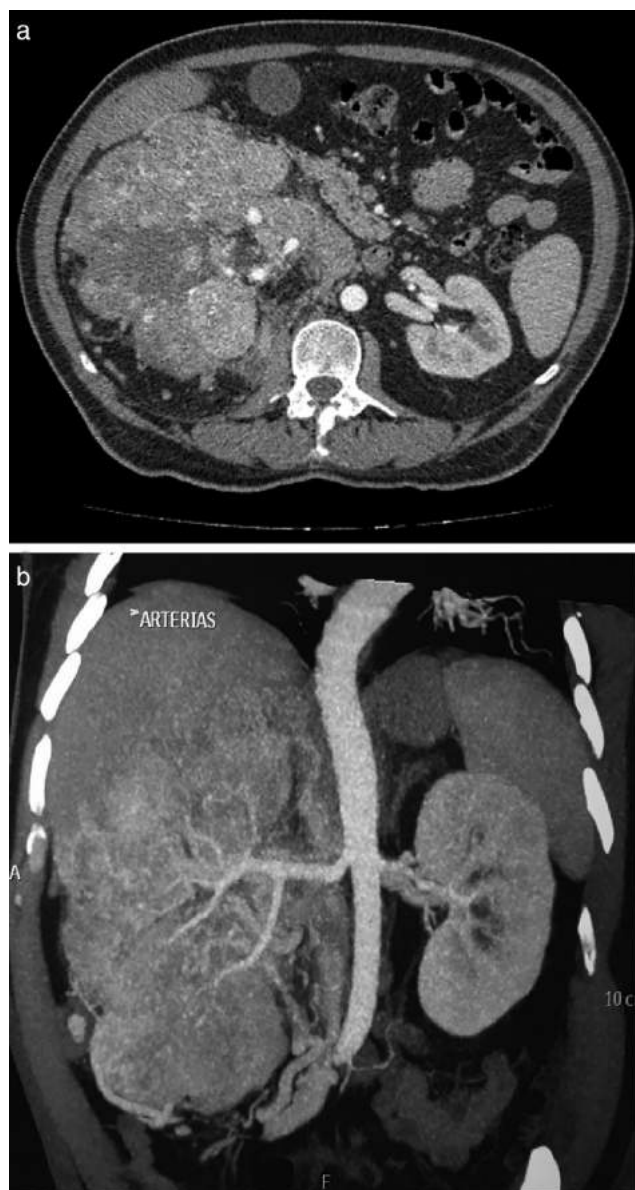


Figura 1 a y b. Tomografía axial computada de corte axial (a) y coronal (b), donde se observa tumor de polo superior de riñón derecho, heterogéneo, con áreas de necrosis y realce a la aplicación del medio de contraste, además de engrosamiento de vena renal y trombo en vena cava.

a las características tomográficas del tumor (volumen tumoral, relación estructuras vitales, conglomerado ganglionar voluminoso perihiliar) se decide realizar biopsia renal percutánea, con reporte histopatológico de carcinoma de células renales Fuhrman I. Grupo de riesgo pronóstico según MSKCC intermedio¹, inicia en noviembre de 2014 terapia con sunitinib 50 mg vo/24 h por 4 semanas, descanso de 2 semanas, administrado durante 3 ciclos. Al término del tratamiento la tomografía computada de control muestra en riñón derecho tumor que abarca el 95% del riñón, de $10.2 \times 8.1 \times 5.1$ cm bordes irregulares, hipodenso en su centro, calcificaciones periféricas, con realce mínimo de forma difusa 40 UH, infiltración de grasa perirrenal, regresión completa de trombo en vena renal y vena cava (fig. 2 a y b). En tórax sin evidencia



Figura 2 a y b. Tomografía axial computada de abdomen de corte axial (a) y coronal (b), donde se observa reducción del tamaño tumoral, con áreas de necrosis, realce mínimo de forma difusa, calcificaciones, además de regresión del trombo a nivel de vena renal y vena cava.

de lesiones en segmento apical de pulmón izquierdo. Con respuesta parcial de acuerdo a los criterios de RECIST 1.1 y respuesta favorable de acuerdo a criterios de MASS; se realiza en julio de 2015 nefrectomía radical derecha, a través de abordaje en línea media, con sangrado transoperatorio de 800 cc, con tumor renal que involucra totalidad de unidad renal de $12 \times 8 \times 7$ cm, áreas de necrosis, fibrosis perihiliar y pararenal, arteria trombosada, no se identifica trombo tumoral en vena cava ni vena renal. El estudio histopatológico de la pieza muestra infiltrado inflamatorio, necrosis, sin evidencia de tumor viable (fig. 3 a y b).

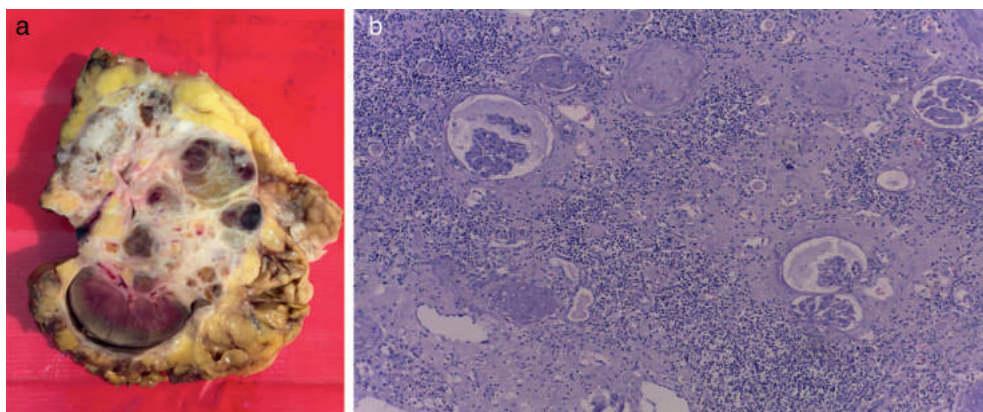


Figura 3 a y b. a) Vista macroscópica del riñón derecho; polo superior con mayor evidencia de necrosis tumoral. b) Examen microscópico donde se observa necrosis, sin evidencia de tumor residual.

Discusión

Los agentes antiangiogénicos han demostrado una mayor actividad, en términos de supervivencia libre de progresión, en comparación con la inmunoterapia, concretamente cuando se compara con interferón⁶. Sin embargo, no se ha demostrado un aumento relevante en la respuesta completa del cáncer renal metastásico con el uso de estos agentes. El porcentaje de respuesta total en la era de la terapia blanco molecular es un evento raro⁷. El porcentaje de pacientes que experimentan una respuesta completa utilizando sunitinib, sorafenib, pazopanib y bevacizumab es menor del 3%^{6,8-10}. Se han publicado varios reportes de series de casos acerca de la respuesta completa en pacientes con cáncer renal metastásico, sin embargo estos representan una minoría, logrando estos resultados mediante la integración de cirugía, radioterapia, o ambos. Robert et al. reportaron el primer caso de respuesta histológica completa posterior a sunitinib como terapia neoadyuvante en un carcinoma de células renales T3b, posterior a 2 ciclos de tratamiento con sunitinib; observaron un 35% de regresión del tumor renal y una estabilidad del trombo en vena cava, administrando 5 ciclos más a dosis bajas con posterior nefrectomía radical, reportando en la pieza quirúrgica necrosis sin evidencia de tumor viable¹¹. En un análisis retrospectivo reciente, Albiges et al. reportaron la mayor serie de pacientes con cáncer renal metastásico que experimentaron respuesta completa durante el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa ya sea solo o en combinación con tratamiento local; reportan una mayor tasa de recaída en pacientes que interrumpieron el tratamiento posterior a una respuesta completa en comparación con los pacientes que no suspendieron el tratamiento o que continuaron con ciclos adicionales¹². Otro análisis retrospectivo de 266 pacientes tratados con inhibidores de tirosina cinasa realizado por Johannsen et al. informó una respuesta completa alcanzada usando solo la terapia médica en el 1.8% de los casos y con el uso de inhibidores de tirosina cinasa y cirugía en el 4.5% de los casos¹³. En la actualidad, la integración de la cirugía y la terapia sistémica representan la mejor opción de tratamiento para muchos pacientes con enfermedad avanzada. Con 2 meses de seguimiento, nuestro paciente actualmente está libre de recurrencia.

Conclusiones

El tratamiento del CCRm se ha revolucionado a partir de la era de la terapia blanco, con respuestas parciales de hasta un 30-40%, y mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global; con respuesta completa en casos aislados.

Si bien la nefrectomía citorreductora es un estándar actual de tratamiento para mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados con CCRm, la terapia blanco neoadyuvante ha demostrado disminuir el tamaño tumoral y permitir la cirugía posterior en pacientes seleccionados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2003;4:385-90.
2. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:193-205.
3. Hanna SC, Heathcote SA, Kim WY. mTOR pathway in renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8:283-92.
4. Radulovic S, Bjelogrić SK. Sunitinib, sorafenib and mTOR inhibitors in renal cancer. *J BUON*. 2007;12 Suppl 1:S151-62.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-90.
7. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:5601-8.
8. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26:5422-8.
9. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon

- alfa-2a in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1280–9.
10. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061–8.
 11. Robert G, Gabbay G, Bram R. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55:1477–80.
 12. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:482–7.
 13. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol.* 2011;22:657–63.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Tumor de Leydig simulando una neoplasia germinal



Brenda Gamboa-Acuña^a, Rayza Guillén-Zambrano^a, Grecia Lizzetti-Mendoza^{a,*}
y Alonso Soto^b

^a Universidad Peruana Ciencias Aplicadas, Escuela de Medicina, Lima, Perú

^b Hospital Nacional Hipólito Unánue, Lima, Perú

Recibido el 25 de noviembre de 2015; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 22 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Células de Leydig;
Tumor testicular;
Inmunohistoquímica;
Ginecomastia

KEYWORDS

Leydig cells;
Testicular tumour;
Immunohistochemistry;
Gynecomastia

Resumen

Hallazgos principales: Reportamos un caso de neoplasia de células de Leydig en un paciente varón de 25 años, sin factores de riesgo clásicos con evolución tórpida. Se analizó la histopatología de la masa tumoral y se encontró malignidad por lo que se decide realizar orquiectomía derecha, seguida de quimioterapia. Luego del tratamiento se halla metástasis pulmonar, adenopatías perihepáticas e hidronefrosis, falleciendo 2 meses después de su último ingreso hospitalario.

Hipótesis del caso: El tumor de células de Leydig representa entre el 1-3% de todos los tumores testiculares. Se presentan a cualquier edad; sobre todo en la infancia y en la 3.^a-6.^a década de la vida. Aproximadamente el 90% son de curso benigno y el 10% son malignos, presentándose sobre todo entre la 5.^a y la 6.^a década de la vida, y están asociados con un tamaño > 5 cm y ginecomastia. Finalmente, es difícil predecir el comportamiento en términos histológicos.

Repercusiones a futuro: A pesar que los tumores de células no germinales son poco frecuentes, es importante considerarlos como diagnóstico para brindar el tratamiento óptimo y evitar resultados desafortunados.

© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. a 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/>).

Leydig tumour simulating a germ cell neoplasm

Abstract

Main findings: A case is presented of a Leydig cell neoplasm in a 25 year-old male patient with no classic risk factors with an atypical outcome. The tumour mass was histologically analysed and was found to have features compatible with a germ cell neoplasm. A right orchiectomy was

* Autor para correspondencia. Manza P#2 Lote:31 El Álamo, calle 15- Comas, Lima, Perú. Tel.: (+51) 5571980. Celular: (+51) 951051739.
Correo electrónico: glizzetti@gmail.com (G. Lizzetti-Mendoza).

performed, followed by chemotherapy. After treatment, pulmonary metastasis, lymph nodes, and peri-hepatic hydronephrosis were found. The patient died two months after his last hospital admission.

Case hypothesis: Leydig cell tumours account for 1% to 3% of all testicular tumours. They occur at any age, especially in children, and between the third and sixth decade of life. Around 90% are benign, and 10% are malignant; these latter usually occurring between 50 and 60 years old, and are associated with sizes larger than 5 cm and gynecomastia. Finally, it is difficult to predict the development of the disease based on histopathological observations.

Promising future implications: Although non-germ cell tumours are rare, it is important to consider them in the differential diagnosis of testicular tumours, particularly in those of non-seminoma origin. Immunohistochemistry is useful for the differentiation of testicular tumours in those cases when conventional histology shows no conclusive findings.

© 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 testicular es de rara aparición y representa menos del 1% de todos los tipos de cáncer en varones¹. De estos, más del 90% son tumores derivados de células germinales, y el resto, tumores estromales provenientes de los cordones sexuales u otros, dentro de los cuales se encuentra el tumor de células de Leydig. Este tumor representa el 1-4% de los tumores testiculares, siendo el 90% de curso benigno y de buen pronóstico^{2,3}. Clásicamente, los pacientes se presentan con dolor y masa testicular, desarrollo precoz físico y sexual en niños, feminización y ginecomastia en adultos, marcadores tumorales negativos y niveles de estrógeno y progesterona elevados en la mayoría de los casos⁴. Describimos el caso de un paciente con tumor maligno de células de Leydig y pobre evolución, previamente diagnosticado como tumor de células germinales.

Presentación del caso

Paciente varón de 25 años con antecedente de aumento de volumen testicular derecho desde los 15 años. Acude a consulta médica por presentar ginecomastia y crecimiento acelerado del tumor testicular en un periodo de 2 meses, sin sintomatología adicional, por lo que se indica una ecografía que evidencia tumor testicular. Se agregó dolor y coloración violácea en zona escrotal, por lo que se indica su traslado a un hospital general con diagnóstico presuntivo de seminoma. Se observa paciente en regular estado general, regular estado de hidratación y nutrición, lúcido, orientado, en tiempo espacio y persona. Al examen físico, se encuentra PA: 100/70 mmHg, FC: 80 lpm y FR: 18 rpm. Presencia de ginecomastia. El examen pulmonar y cardiovascular se encontró sin alteraciones. El examen gastrointestinal reveló abdomen distendido con ruidos hidroaéreos presentes. Se palpa masa dolorosa de bordes irregulares que abarca epigastrio y mesogastrio. A nivel genitourinario se observó bolsa escrotal aumentada de tamaño, de coloración violácea, con tumoración testicular dolorosa de 12 × 9 cm de consistencia

mixta. Resto del examen no contributorio. Por lo antes mencionado se decide su hospitalización en el Servicio de Urología de dicho hospital.

Se realizó hemograma que reportó hemoglobina: 14.5 g/dl (VN: 13.5-17.5 g/dl), leucocitos: 7.470 × mm³ (VN: 5,000-10,500), plaquetas: 395,000 mm³ (VN: 150,000-450,000 mm³). El perfil hepático reveló niveles de fosfatasa alcalina: 255 U/L (VN: 38-126 U/L), bilirrubina total: 1.20 mg % (VN: 0.2-1.3 mg %), gammaglutamiltranspeptidasa: 63 U/l (VN: 15-73 U/L), aspartato aminotransaminasa: 82 U/L (VN: 17-59 U/L) y alanina aminotransaminasa: 180 U/L (VN: 21-70 U/L). Se realizaron ecografía y tomografía axial computarizada, evidenciándose tumor testicular de 10 × 7 cm, hepatomegalia moderada y masas captadoras de contraste, con centro necrótico, de 5 cm de diámetro delante de la vena cava inferior, intercavo aórticas y paraaórtica izquierda. Se solicitaron marcadores tumorales: deshidrogenasa láctica: 415 U/L (VN: 313-618 U/L), α -fetoproteína: 2.17 ng/ml (VN: 0-8 ng/mL) y HCG- β < 0.100 mIU/ml (VN: 0-4 mIU/ml). Se decidió realizar orquiectomía radical de testículo derecho donde se reportó testículo y conducto deferente de 120 g, el cual presentó tumoración de consistencia dura de 7 × 6 cm, de aspecto nodular, pardo-blancuecino, adherida a la pared escrotal con compromiso de cordón espermático; además, a nivel del conducto deferente se observan nódulos tumorales. Retetestis y epidídimo no comprometidos. La anatomía patológica reveló compromiso de túnica albugínea, vaginalis y cordón espermático; embolia tumoral vascular e invasión perineural presente, y ausencia de embolia linfática. Por lo tanto, se concluye como tumor testicular de células germinales no seminomatoso, por lo que se clasifica la enfermedad en estadio clínico IIC, Pt₃N₃M₀ S₀. Se le hospitalizó para recibir 2 cursos de quimioterapia adyuvante, con bleomicina, etopósido y cisplatino, que transcurrieron sin complicaciones.

Tras concluir quimioterapia, el paciente es dado de alta. Reingresa luego de 5 meses por persistencia de ginecomastia y masa abdominal de crecimiento progresivo por lo que es referido al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas,

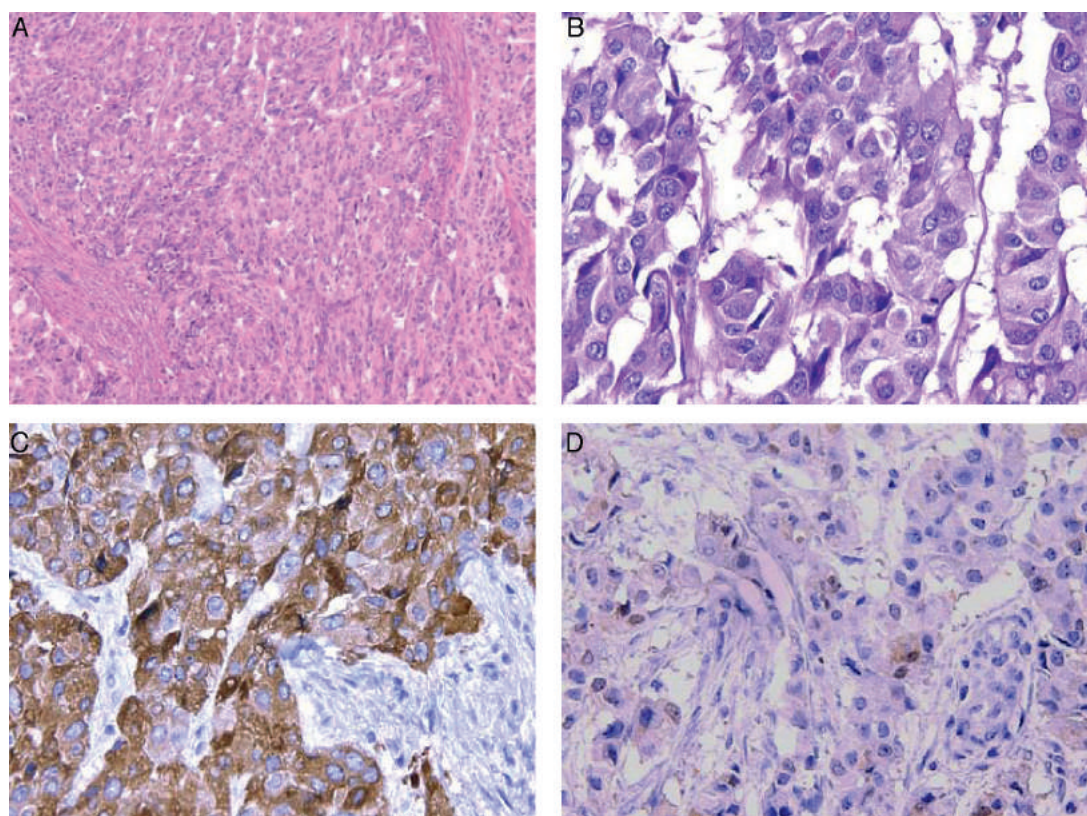


Figura 1 A. Lámina histológica con tinción hematoxilina-eosina a 10X: histología trabecular y zonas sólidas, células de distintos tamaños, citoplasma amplio, núcleos grandes, de bordes lobulares, mitosis atípicas. B. Lámina histológica con tinción hematoxilina-eosina a 40X: núcleos binucleados con cromatina clara, dispersa y pegada a la periferia, con acúmulos irregulares de la misma; nucléolo grande, mitosis atípicas. C. Inmunohistoquímica con α -inhibina a 40X: las zonas de color pardo indican positividad, confirmando que el tejido alberga abundantes células de Leydig. D. Inmunohistoquímica con calretinina a 40X: zonas de color pardo mínimas, lo que indica positividad en una subpoblación celular tumoral.

donde se realiza control tomográfico que evidencia múltiples metástasis pulmonares, adenopatías perihepáticas e hidronefrosis derecha. Se realizó biopsia de tumor intraabdominal y se solicitaron las láminas histopatológicas realizadas en el hospital de origen. Tras nueva revisión de estas, se observa tumor testicular con bordes expansivos e infiltrativos, necrosis del 5%; intersticio, retotestis, túnica albugínea, vaginalis y grasa del hilio vascular testicular comprometidos, embolia vascular y linfática presente. Atipia celular moderada, alto índice mitótico (13 mitosis en 10 campos de alta potencia). Los análisis inmunohistoquímicos resultaron positivos para marcadores α -inhibina y de manera aislada para calretinina y S100 (fig. 1), por lo que se estableció el diagnóstico final de cáncer testicular maligno de células de Leydig. Con este diagnóstico, el paciente inició nuevo esquema de quimioterapia con carboplatino (6 AUG: 765 mg día 1) y paclitaxel (80 mg/m² 160 mg días 1, 8 y 15). En hospitalización se evidenció dificultad respiratoria, por lo que se solicitó radiografía de tórax que reportó derrame pleural en hemitórax derecho e imágenes nodulares en ambos campos pulmonares de densidad de partes blandas, la mayor de ellas de 3 cm, proyectada a región parahiliar derecha. El paciente es estabilizado y, luego de concluir esquema de quimioterapia, es dado de alta con indicaciones y próxima cita. Sin embargo decide no acudir a control, falleciendo 2 meses después.

Discusión y perspectivas futuras

Los cánceres testiculares se encuentran entre las neoplasias más curables con una tasa de supervivencia mayor del 95% a los 5 años de remisión^{5,6}. Estos se clasifican en tumores de células germinales, que representan el 95% del total de tumores testiculares, y tumores de células estromales de cordones sexuales (tumor de células de Sertoli y Leydig). Los tumores de células germinales se presentan usualmente como un nódulo o inflamación dolorosa del testículo. El 5% de los pacientes muestra ginecomastia, la cual está frecuentemente relacionada con la producción de HCG- β por las células neoplásicas. La producción de esta hormona también está relacionada con hipertiroidismo como síndrome paraneoplásico. Por otro lado, el tumor de células de Leydig es uno de los menos frecuentes representando el 1-3% de todos los cánceres testiculares⁷. Esta neoplasia se presenta principalmente en niños entre los 6 y 10 años y en adultos entre los 26 y 35 años⁸. Los tumores de células de Leydig suelen tener un curso benigno y buen pronóstico con tratamiento quirúrgico. Sin embargo, el 10% cursan con un cuadro maligno, siendo estos reportados solo en adultos⁹. Este tumor es fuente de producción de andrógenos y estrógenos, por lo que el paciente puede cursar con virilización o feminización. A diferencia del tumor germinal, la ginecomastia se manifiesta

en el 20-30% de los casos. También se reporta disfunción eréctil, disminución de la libido, impotencia e infertilidad.

Como parte del diagnóstico se requiere realizar pruebas de imágenes; sin embargo, estas no distinguen la estirpe celular del tumor, por lo que las pruebas de inmunohistoquímica son necesarias. Una de estas tinciones se realiza con α -inhibina, la cual es positiva en tumores de células germinales y en cerca del 100% en aquellos de tipo estromal¹⁰. Para confirmar que el tumor testicular sea de células de Leydig, se requiere efectuar una tinción con calretinina, la cual es frecuentemente positiva en este tipo de neoplasia. Además se requiere dosar marcadores tumorales como α -fetoproteína, lactato deshidrogenasa y HCG- β , los cuales son negativos en casos de tumores de células de Leydig¹¹. En este caso, el paciente presentó positividad para ambas tinciones, lactato deshidrogenasa y HCG- β negativos, lo que finalmente llevó a identificar el correcto origen celular de la tumoración.

Los tumores de células de Leydig de naturaleza maligna se caracterizan por presentar un diámetro mayor de 5 cm, márgenes infiltrados por el tumor, áreas de necrosis y hemorragias, invasión angiolinfática, aneuploidía del ADN en citometría de flujo, atipia nuclear, alto índice mitótico y marcadores proliferativos elevados como el Ki-67, p53 y bcl-2¹⁰. Estos marcadores no son pedidos de rutina en los hospitales peruanos, por lo que no se obtuvieron del paciente. En casos de neoplasias de células germinales en estadio IIC, diagnóstico otorgado en primera instancia al paciente del caso, se recomienda 3 ciclos de bleomocina, etopósido y cisplatino. Sin embargo, este régimen es de pobre respuesta en tumores de células de Leydig^{12,13}. En general, dependiendo del tamaño de la masa tumoral y del compromiso clínico del paciente, el tratamiento de elección para casos de tumores testiculares de células de Leydig es la orquiectomía parcial o radical con linfadenectomía retroperitoneal. Este tipo de neoplasias presentan mala respuesta a quimioterapia y radioterapia; por tal motivo, cuando el paciente presenta metástasis limitada, la metastasectomía debe ser considerada. Sin embargo, cuando la metástasis es generalizada, se indica quimioterapia y/o radioterapia paliativa¹⁴. Como seguimiento, se requiere evaluación con tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, así como dosaje de niveles de andrógenos, estrógenos y progesterona para evaluar el compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-gónada debido al alto porcentaje de incidencia de hipogonadismo postorquiectomía¹⁵. A pesar del tratamiento brindado en los pacientes con metástasis, el pronóstico es pobre, presentando una supervivencia de 1-2 años¹⁰, lo cual explicaría la progresión de la enfermedad en este caso.

En conclusión, a pesar de que el tumor de células de Leydig es una rara entidad, debe ser considerado como parte del diagnóstico diferencial en caso de tumores testiculares, especialmente en aquellos que son de origen no seminomatoso. La inmunohistoquímica es una herramienta valiosa para la adecuada clasificación de estos tumores. Finalmente, se requieren futuros estudios, especialmente ensayos clínicos de nuevos agentes para mejorar el pronóstico de este tipo de neoplasia.

Conflicto de intereses

Los autores niegan conflicto de intereses.

Referencias

1. Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Strayer D. Rubin Patología estructural – Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 4.^a ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2006. p. 830–7.
2. Cheville JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am*. 1999;26:595–609.
3. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:311–7.
4. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. National Cancer Institute. 2011 [actualizado Nov 2009; consultado 31 Mar 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212 [consultado 31 Mar 2015]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20121/pdf>
6. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*. 2008;53:478–96, 497–513.
7. Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer*. 1985;56:2534 [consultado 1 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4042075>
8. Sabanegh E, Kim E. Leydig cell tumors. Medscape. Nueva York: Eric J. Topol; 2015 [actualizado 17 Abr 2015; consultado 1 Mar 2015]. Medscape. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/437020-overview#a0156>
9. Ilkhanizadeh B, Taghizadeh M, Mahzad-Sadaghiani M, Noroozinia F, Jahandideh B. Bilateral Leydig cell tumor and male infertility: A case report. *Iran J Reprod Med*. 2005;3:47–9.
10. Romeu M, Piñero I, Pascual A, et al. Tumor de células de Sertoli-Leydig ovárico. *Fertilidad*. 2002;19:221–8.
11. Palacios A, Antúnez P, Heredero O, et al. Tumor de células de Leydig maligno. A propósito de un caso clínico. *Acta Urológica*. 2008;25:53–6.
12. Feldman DR, Bost GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA*. 2008;299:672–84 [consultado 22 Feb 2015]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=181433>
13. Murthy V, Fisher C, Horwich A. Rare tumors of the testis and paratesticular tissues. En: Raghavan D, Brecher M, Johnson D, et al., editores. *Textbook of uncommon cancer*. 3rd ed. Cleveland: Wiley; 2006. p. 66.
14. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol*. 2011;29:719–25 [consultado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/6/719.long>
15. Grem JL, Robins HI, Wilson KS, Gilchrist K, Trump DL. Metastatic Leydig cell tumor of the testis. Report of three cases and review of the literature. *Cancer*. 1986;58:2116.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Mieloma múltiple con osteoesclerosis difusa: reporte de caso



Marco Antonio Josué Valdivieso-Herrera^{a,*}, Luis Oswaldo Vargas-Ruiz^a,
Domingo Antonio Morales Luna^{a,b}, José Alejandro Piscoya Rivera^{a,c}
y Daniel Rubén del Carpio Jayo^{a,d}

^a Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Lima, Perú

^b Servicio de Patología Quirúrgica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, EsSalud, Lima, Perú

^d Servicio de Hematología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Recibido el 3 de febrero de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 4 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple;
Osteoesclerosis;
Médula ósea

KEYWORDS

Multiple myeloma;
Osteosclerosis;
Bone marrow

Resumen Se presenta el caso de una paciente con anemia (hemoglobina 9 g/dL) de 4 años de evolución. Referida al Servicio de Medicina Interna por presentar desde hace 6 meses fatiga, disnea a medianos esfuerzos y síncope, asociado además a dolor urgente en región costal irradiado a columna dorso lumbar y miembros inferiores. Exámenes sanguíneos revelaron hemoglobina 8.4 g/dL, además de altos niveles de inmunoglobulina A. La electroforesis de proteínas reveló pico monoclonal inmunoglobulina A tipo kappa. La inmunohistoquímica demostró células reactivas a CD138, compatibles con mieloma múltiple. Llamó fuertemente la atención la presencia de osteoesclerosis y pocas células plasmáticas en la biopsia de médula ósea. Realizamos una revisión sobre mieloma múltiple, su presentación clínica y diagnóstico diferencial.

© 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/>).

Multiple myeloma with diffuse osteosclerosis: A case report

Abstract The case is presented of a female patient with history of anaemia (haemoglobin 9 g/dL) of 4 years onset, who was referred to the Internal Medicine department complaining of fatigue, dyspnoea, and syncope. She also had a burning pain in the costal region radiating to dorsal and lumbar spine, and lower limbs, which persisted for more than 6 months. The laboratory results reported a haemoglobin value of 8.4 g / dL. There were also high levels of

* Autor para correspondencia. Cabo Blanco 187, Lima 09, Perú; Tel.: +511-2540905.
Correo electrónico: mvaldiviesoh@gmail.com (M.A.J. Valdivieso-Herrera).

immunoglobulin A (2087). The serum protein electrophoresis revealed the presence of a monoclonal peak, with immunofixation showing the presence of Kappa type IgA. The histopathological examination of the bone marrow biopsy showed the presence of osteosclerosis and few plasma cells. Multiple myeloma was confirmed by CD 138 immunohistochemical staining. A review is presented on multiple myeloma, its clinical presentation, and differential diagnosis.

© 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 mieloma múltiple es una condición caracterizada por una proliferación maligna de células de estirpe plasmática, a partir de una sola célula progenitora¹. Esta condición suele estar acompañada de una serie de síntomas y signos característicos dentro de los que destacan: Dolor óseo, mayor recurrencia de fracturas, hipercalcemia, mayor susceptibilidad a infecciones, daño renal, anemia, síntomas neurológicos y aquellos secundarios a estados de hiperviscosidad.

Su frecuencia corresponde al 1% de todas las neoplasias descritas y al 13% dentro de las neoplasias hematológicas², reportándose en EE. UU. 22,350 nuevos casos hacia el año 2013³. Localmente datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú), reportan una incidencia de 1.2 casos por cada 100,000 habitantes⁴.

Si bien es cierto que la lesión osteolítica es la que predomina en el mieloma múltiple, la literatura describe en menor frecuencia formas en las que las osteoesclerosis es el componente óseo predominante. En el ámbito local, no se ha descrito, hasta el momento, un caso con características similares.

Reporte de caso

Mujer de 47 años con antecedente de anemia de 4 años de evolución (9 g/dL), que acude al servicio de Medicina Interna por presentar fatiga, síncope y disnea a medianos esfuerzos, además de dolor urente en región costal irradiado a columna dorsolumbar y miembros inferiores, que persiste por más de 6 meses. La paciente refiere no tener otros antecedentes patológicos de importancia. Al examen físico presenta dolor a la palpación en columna dorsolumbar y miembros inferiores que afecta la deambulación. Resto de examen físico dentro de parámetros normales. La analítica muestra un valor de hemoglobina de 8.4 g/dL, un recuento de leucocitos de 1,620 células, neutropenia (910 células), linfopenia (530 células) y anisocitosis. Exámenes sanguíneos adicionales revelan altos niveles de inmunoglobulina A (2,087). El proteinograma electroforético en suero reveló presencia de pico monoclonal; en la inmunofijación este demostró ser inmunoglobulina A tipo kappa. Los estudios de imágenes realizados revelaron lesiones escleróticas en cadera además de osteólisis (fig. 1). El estudio histopatológico de la biopsia de médula ósea muestra presencia de osteoesclerosis y pocas células plasmáticas (fig. 2); se observa dispersos elementos eritroides, escasos elementos mieloides y algunos megacariocitos dismórficos, con lo que se concluye médula ósea



Figura 1 Radiografía de pelvis: Se aprecia osteoesclerosis en ambas ramas pubianas con predominio en lado izquierdo (flecha negra).

con infiltración por mieloma múltiple. Adicionalmente los estudios de aspirado de médula ósea describen presencia de células plasmáticas, confirmado con tinción inmunohistoquímica CD 138 para mieloma múltiple (fig. 3).

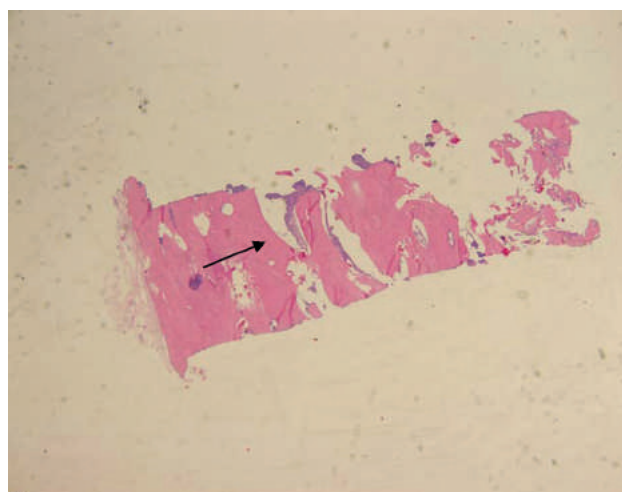


Figura 2 Presencia de tejido óseo (flecha negra) correspondiente con aumento de actividad osteoblástica que reemplaza tejido hematopoyético de médula ósea; tinción H&E (aumento: 20x).

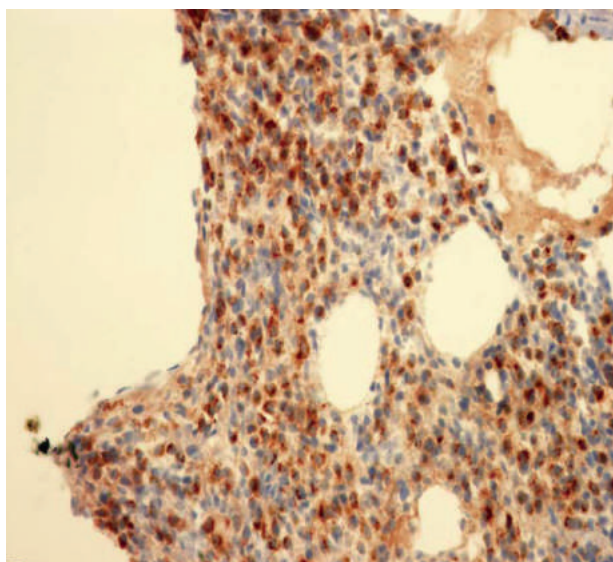


Figura 3 Tinción inmunohistoquímica CD 138 reactivo para mieloma múltiple (aumento 200x).

Discusión

El hallazgo de lesiones óseas tipo osteolíticas corresponde a la presentación clásica del mieloma múltiple; sin embargo Schey describe hasta un 3% de casos en los que la osteoesclerosis es la lesión ósea primaria del mieloma múltiple⁵. Rypins en 1933 realiza las primeras descripciones de esta variante de la enfermedad⁶. Adicionalmente a lo largo del tiempo se han identificado un total de 4 series de casos que incluían a 3 pacientes en cada una de ellas, con diagnósticos similares a los de la paciente presentada anteriormente⁷⁻¹⁸.

La variante con osteoesclerosis posee una forma de presentación atípica en comparación con el mieloma múltiple clásico dado que tiende aparecer a una edad más temprana, el 37% de casos se describen en pacientes menores de 65 años², lo cual coincide con lo descrito en el caso, por ser una paciente de 47 años de edad. En relación con la presentación clínica de esta variante de mieloma, un reporte de 3 casos presentado por Lacy et al.¹⁴ describe además presencia de polineuropatía, < de 5% de células plasmáticas en la muestras de biopsia, además de trombocitosis y eritrocitosis; nuestra paciente presentó polineuropatía pero probablemente como reacción medicamentosa a la talidomida que recibió, el porcentaje de células plasmáticas era > 50% en médula ósea y tanto las plaquetas como el número total de eritrocitos se encontraban dentro de parámetros normales.

Dada la presentación atípica de la enfermedad, es importante considerar otros posibles diagnósticos cuya historia natural cursa con osteoesclerosis; en primer lugar el denominado síndrome POEMS. Para definir el diagnóstico de POEMS es necesario el cumplimiento de los 2 criterios mandatorios del síndrome: polineuropatía desmielinizante y desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas con predominio de cadenas lambda, además de como mínimo un criterio mayor y un criterio menor¹⁹, sin embargo la paciente solo presentó lesiones de tipo esclerosante óseas con lo que se descarta dicha posibilidad. Otras entidades a tomar

en cuenta como parte del diagnóstico diferencial son los desórdenes en el metabolismo del calcio como: hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget u osteopetrosis¹⁷; en relación con ello cabe mencionar que la analítica de la paciente no demostró alteraciones en los electrolitos ni en el perfil hormonal con lo que esta posibilidad se descarta. Finalmente también sería importante considerar otras neoplasias que podrían manifestar estos cambios óseos; en primer lugar las metástasis óseas de neoplasias sólidas como cáncer de mama¹⁸, u otras neoplasias hematológicas como, mielofibrosis primaria^{17,18}, leucemia megacariocítica aguda, leucemia de células peludas, mastocitosis¹⁸, pero no existe evidencia de estas afecciones en el historial médico de la paciente.

A manera de conclusión, es importante mencionar que si bien las lesiones por resorción ósea corresponden al hallazgo radiológico característico en el paciente con mieloma múltiple, el encontrar lesiones que sigan un patrón tipo osteoesclerótico puro o de tipo combinado no debería ser un criterio que excluya su presencia. Asimismo la edad de presentación de la enfermedad podría ser utilizada como un dato que permita sospechar formas atípicas o poco comunes de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

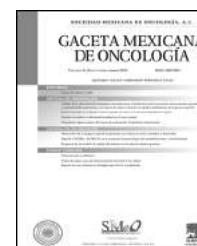
1. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. En: Kasper D, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. United States: Mc-Graw Hill Education; 2015. p. 710-9.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046-60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1011442>. Mar 17.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21166>.
4. Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de práctica clínica de mieloma múltiple. Lima-Perú, 2013: 1-15.
5. Schey S. Osteosclerotic myeloma and 'POEMS' syndrome. Blood Rev. 1996;10:75-80.
6. Rypins EL. Unusual roentgenologic finding in multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol. 1933;30:56-8.
7. Sharnoff JG, Belsky H, Melton J. Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteosclerosis. Am J Med. 1954;17:582.
8. Videbæk A. Unusual cases of osteomyelosclerosis. Acta Med Scand. 1956;153:459.
9. Engels EP, Smith RC, Krantz S. Bone sclerosis in multiple myeloma. Radiology. 1960;75:242.
10. Clarisse PD, Staple TW. Diffuse bone sclerosis in multiple myeloma. Radiology. 1971;99:327.
11. Brown TS, Paterson CR. Osteosclerosis in myeloma. J Bone Joint Surg Br. 1973;55:621.
12. MacCallum PK, Freemont AJ, Geary CG, Liu Yin JA. A case of IgD myeloma presenting as diffuse osteosclerosis. J Clin Pathol. 1988;41:486.
13. Kuo MC, Shih LY. Primary plasma cell leukemia with extensive dense osteosclerosis: Complete remission following combination chemotherapy. Ann Hematol. 1995;71:147.

14. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, Inwards DJ, Kyle RA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: A clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol*. 1997;56:288–93.
15. Grover SB, Dhar A. Imaging spectrum in sclerotic myelomas: An experience of three cases. *Eur Radiol*. 2000;10:1828–31.
16. Mulleman D, Gaxatte C, Guillermin G, Leroy X, Cotten A, Duquesnoy B, et al. Multiple myeloma presenting with widespread osteosclerotic lesions. *Joint Bone Spine*. 2004;71:79–83.
17. Morán Blanco LM, Encinas Rodríguez C. Mieloma múltiple con osteosclerosis difusa, diferente al síndrome de POEMS. *Radiología*. 2014;56:e29–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2013.04.003>. Publicación electrónica 25 Jul 2013.
18. Mohamed M, Brain T, Khalafallah A. Dramatic response of diffuse osteosclerosis secondary to multiple myeloma using thalidomide with melphalan and prednisolone. *J Clin Oncol*. 2014;32:e85–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.0111201248>. Publicación electrónica 10 Feb 2014.
19. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:214–23, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23644>.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Melanoma nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso



Gustavo Sergio Moctezuma-Bravo^{a,*}, Ricardo Díaz de León-Medina^b,
Francisco Javier Rodríguez-Quilantán^c, Magdalena Sofía Salgado-Nevárez^c
y Mariana Moctezuma-Dávila^d

^a Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital General de Zona (HGZ) N. 50 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), San Luis Potosí, SLP, México

^b Departamento de Patología, HGZ N. 50, IMSS, San Luis Potosí, SLP, México

^c Servicio de Trasplante, HGZ N. 50, IMSS, San Luis Potosí, SLP, México

^d Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, SLP, México

Recibido el 13 de julio de 2015; aceptado el 6 de abril de 2016

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Nasomaxilar;
Revisión de la
literatura;
Caso clínico

Resumen Se presenta una revisión de la literatura sobre el melanoma nasomaxilar acompañada por un caso, inicialmente diagnosticado por clínica como pólipo nasal. Histológicamente, la lesión era poco diferenciada y solo a través del estudio de inmunohistoquímica se determinó su estirpe. Mediante tratamiento quirúrgico radical se eliminó el tumor, sin que se presentara recidiva tumoral. La paciente presentó una buena calidad de vida durante 16 meses y falleció posteriormente tras desarrollar metástasis a cerebelo.

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

KEYWORDS

Melanoma;
Nasomaxillary;
Literature review;
Case report

Nasomaxillary melanoma: A case report and literature review

Abstract A literature review is presented on nasomaxillary melanoma, together with a case report of a patient initially clinically diagnosed with a nasal polyp. Histologically, the lesion was poorly differentiated, and its origin could only be determined by immunohistochemical study.

* Autor para correspondencia. Zavala 305 Fraccionamiento Huerta Real, CP 78230, San Luis Potosí, S.L.P., México.
Teléfono: +(444) 823 21 39; fax: +444 8138981. Móvil: 444330490.

Correo electrónico: gu.tato@yahoo.com (G.S. Moctezuma-Bravo).

The tumour was removed by radical surgery. There was no recurrence, with the patient having a good quality of life for 16 months, but died after developing cerebellar metastases. 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/>).

Antecedentes

El melanoma primario de mucosas presenta una incidencia global del 1.3% y de estos casos, menos del 5% se ubican en la región nasomaxilar¹⁻³. En los Estados Unidos (EUA) se diagnostica melanoma nasal a razón de 0.3 por millón de habitantes y en senos paranasales 0.2 por millón⁴. La frecuencia se incrementa con la edad, dado que más del 65% de estos pacientes son mayores de 60 años. No se han identificado los factores de riesgo asociados al desarrollo de melanomas de las mucosas, aunque la exposición ocupacional al formaldehído se ha sugerido como un factor de riesgo de melanomas mucosos nasosinuales⁵.

Los melanocitos derivan embriológicamente de la cresta neural y se localizan en la capa basal de las mucosas bucal, nasal, ocular, ótica, gastrointestinal y genital, así como en las leptomeninges⁶. Sin embargo, la función del melanocito en las mucosas no es plenamente comprendida, aunque se cree que puede formar parte del sistema inmunitario involucrado en la defensa antimicrobiana con funciones fagocíticas, producción de citocinas y presentación de antígenos⁷.

Por no existir un sistema de estadificación TNM específico para melanoma mucoso de cabeza y cuello, se emplea el sistema o clasificación de Ballantyne, la cual considera estadio I, enfermedad localizada o in situ; estadio II involucrando nódulos linfáticos regionales, y estadio III metástasis distante⁸.

En los melanomas nasomaxilares, la masa tumoral, la obstrucción nasal y la epistaxis son los datos clínicos más frecuentes, aunque cabe señalar que estos datos antecedieron hasta con 8 meses el diagnóstico en 115 casos reportados por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos⁹. Este tipo de tumor se presenta como una masa friable, carnosa, polipoide y no pigmentada hasta en el 25% de los casos, lo cual frecuentemente ocasiona un diagnóstico inicial erróneo como pólipos nasal ulcerado^{2,10}. En la nariz se presenta en la pared nasal lateral, en los cornetes medio e inferior, el septum nasal y el vestíbulo, y puede extenderse al seno maxilar¹¹.

El melanoma oral es más común en los hombres y puede desarrollarse a partir de un nevo melanocítico preexistente¹²; su localización más frecuente es en el paladar duro y encía superior¹³. En 1995, la Western Society of Teachers of Oral Pathology acordó que los melanomas mucosos orales primarios fueran considerados en forma separada de los melanomas cutáneos debido a su comportamiento característico¹⁴.

Desde el punto de vista histológico, Prasad clasificó el melanoma nasal con base en el grado de invasión tumoral por niveles: 1 in situ, 2 invasivo superficial y 3 invasivo profundo, este último, obviamente, el de peor pronóstico. También

se identificaron 3 fenotipos celulares: plasmocitoide, epitelioide y sarcomatoide o celular fusiforme, aunque en ocasiones se presentan los fenotipos combinados^{2,15}. Los tumores con fenotipos celulares mixtos son los más agresivos, se asocian a una elevada prevalencia de invasión vascular y metástasis¹⁶ y el 30% de ellos contiene pigmento citoplásmico¹⁷. La proliferación de melanocitos atípicos se ubica inicialmente a lo largo de la unión entre los tejidos epitelial y conectivo¹⁸. De un 13 a un 25% de los melanomas pueden ser amelanicos, es decir, no presentan pigmento citoplásmico y en estos casos deben considerarse en el diagnóstico diferencial el linfoma, el carcinoma indiferenciado, el fibrosarcoma y el tumor maligno de la vaina del nervio periférico, todos estos por tratarse de neoplasias poco diferenciadas y pleomórficas^{19,20}, haciéndose necesario recurrir a marcadores de inmunohistoquímica para esclarecer la estirpe celular^{2,9,20}.

El comportamiento clínico del melanoma es impredecible²¹, a menudo presenta infiltración al tejido óseo en el momento del diagnóstico, así como también existencia de metástasis²².

Las opciones de tratamiento dependerán de varios factores, entre ellos la diferenciación de la lesión y el grado de extensión, considerándose como primera elección el tratamiento quirúrgico, donde los márgenes quirúrgicos deben de ser amplios con 1 a 2 cm de tejido sano²⁰. Cuando el tamaño del tumor es mayor de 4 mm, se recomienda un margen quirúrgico hasta de 3 cm⁶.

Se ha informado una supervivencia del 15% a 5 años¹², con un periodo de supervivencia de 2 a 22 meses, incluso con tratamiento con quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, con un periodo libre de enfermedad de entre 9.3 y 14.4 meses^{22,23}. Los tumores mayores de 3 cm se asocian a un peor pronóstico, altos índices de recurrencia (69%) y hasta un 65% de mortalidad directamente relacionada con la enfermedad⁹, donde entre el 40 y el 50% de los pacientes presentan metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y en el sistema nervioso central³.

Presentación del caso

Mujer de 64 años de edad, sin antecedentes neoplásicos familiares, con diabetes tipo II de un año de evolución y bajo tratamiento con hipoglucemiantes por vía oral; casada, con 7 hijos, peso de 78 kg y talla de 1.54 m. Inició su padecimiento con epistaxis súbita e intermitente de la fosa nasal izquierda en octubre del 2009. Su médico familiar diagnosticó un pólipo nasal que abarcaba el 90% de la luz de la fosa nasal (fig. 1 A-C).

El servicio de Otorrinolaringología practicó una biopsia, encontrando tumor nasal dependiente del cornete inferior, de aspecto polipoide, tanto nasal como en seno maxilar.

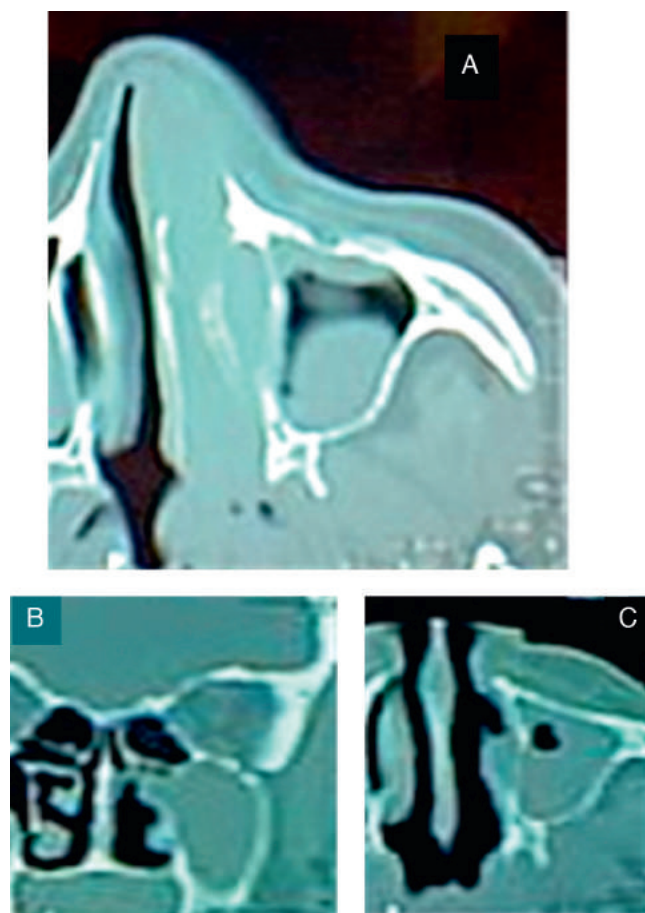


Figura 1 A) TAC inicial previa a la biopsia, con masa tumoral que ocupa la fosa nasal izquierda, sin sobrepasar la línea media y con extensión al seno maxilar izquierdo. B) TAC posterior a la biopsia escisional de la fosa nasal con turbinectomía; fosa nasal izquierda libre, cornete izquierdo ausente, tumoración con afectación de la pared nasal externa. C) Tumoración que ocupa el seno maxilar, sin extensión a la órbita (figs. B y C son previas a la maxilectomía).

Se resecó solo el tumor nasal el 24 de marzo del 2010. La paciente cursó un posoperatorio sin complicaciones.

El estudio histopatológico reportó neoplasia maligna poco diferenciada, pleomórfica y sin evidencia de pigmento melánico, considerándose el diagnóstico diferencial entre carcinoma epidermoide frente a linfoma linfoblástico y se sugirió un estudio de inmunohistoquímica para el diagnóstico categórico. Se practicaron pruebas de anticuerpo HMB-45 (Labvision) (+++) y Melan-A (A 103, DAKO) (++), las cuales ambas resultaron positivas y se estableció el diagnóstico de melanoma epiteloide maligno el 12 de mayo del 2010.

Se programó la cirugía y, previamente a la resección quirúrgica, se confirmó clínicamente que no existían datos de actividad tumoral en la nariz, la cavidad bucal ni la cara, como tampoco existían ganglios cervicales palpables, considerándose sin compromiso ganglionar (fig. 2).

Los servicios de Oncología Quirúrgica y Cirugía Maxilofacial, bajo anestesia general, llevaron a cabo una maxilectomía total izquierda el 25 de mayo del 2010 (fig. 3). En el procedimiento se identificó mucosa del seno maxilar



Figura 2 Imagen facial prequirúrgica (antes de la maxilectomía).

engrosada e irregular; paladar, vómer y nasofaringe sin actividad tumoral. Se conservó el paladar blando y el piso de la órbita por ausencia de tumor.

La paciente presentó sangrado del defecto cavitario 2 h tras la cirugía, el cual fue controlado por compresión directa mediante gases sin mayores complicaciones. Cursó un posoperatorio regular y fue egresada del hospital el tercer día posquirúrgico, presentando fenómeno de Bell manifestado por discreta neuromaxia de la rama cigomática del nervio facial y blefarodema, los cuales se resolvieron en forma espontánea.

Se realizó estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, encontrándose microscópicamente proliferación neoplásica con patrón sólido de infiltración, compuesta por elementos celulares de abundante citoplasma eosinófilo, granular y con presencia de pigmento de aspecto melánico en múltiples focos. Los núcleos presentaron pleomorfismo moderado y nucléolo eosinófilo prominente (fig. 4).

La paciente evolucionó satisfactoriamente, con cicatrización adecuada y sin datos clínicos de recidiva tumoral (fig. 5).

Se inició quimioterapia con dacarbacina, de la cual solo se administraron 3 de 6 ciclos, suspendiéndose por la aparición de toxicidad gastrointestinal el 18 de noviembre del 2010. No se administró radioterapia complementaria.

La paciente permaneció asintomática por 16 meses tras la maxilectomía, sin que se registraran datos de recidiva o actividad tumoral metastásica.

Sin embargo, el 19 de septiembre del 2011 presentó mareo, náuseas, cefalea confusional, vértigo, disartria, vómito de contenido gástrico e irritabilidad, sin focalización ni datos meníngeos y cuello sin adenopatías. La tomografía craneal mostró una lesión metastásica cerebelosa derecha (fig. 6).

Ante la situación, se estableció un tratamiento con radioterapia paliativa con 30 Gy por 6 MV a cráneo con 2 campos laterales. El 21 de octubre se agregaron vómitos, hemoptisis

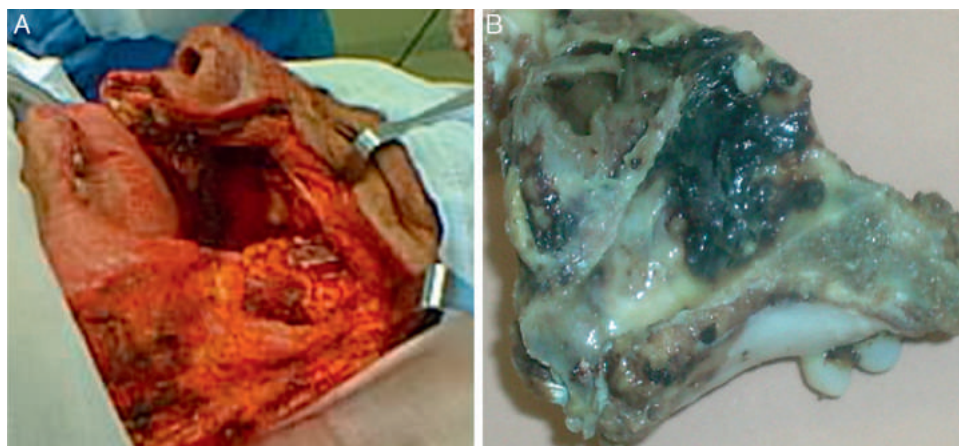


Figura 3 Transquirúrgico y pieza quirúrgica. A) Lecho quirúrgico posterior a la resección. B) Pieza quirúrgica con tumoración hiperpigmentada en la pared nasal externa.

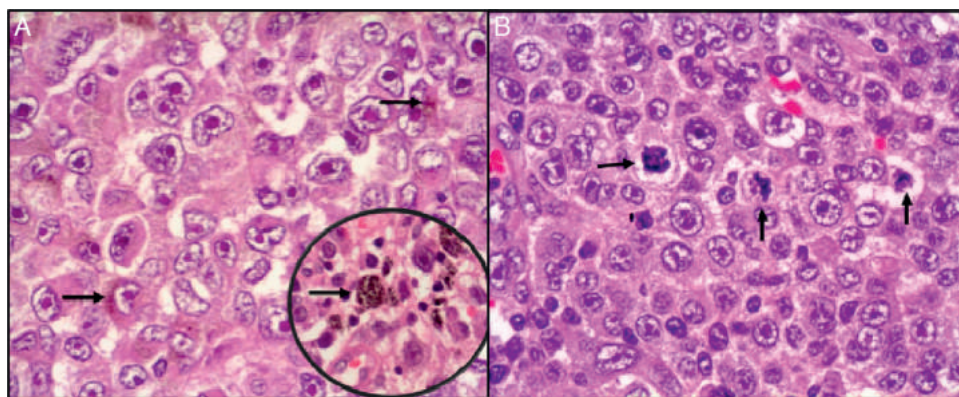


Figura 4 Histopatología. A) Proliferación neoplásica, irregularidad de la membrana nuclear con cromatina desplazada a la periferia, nucléolo eosinófilo prominente. Se observa en el citoplasma pigmento melánico (flechas). B) Mitosis atípicas abundantes entremezcladas con células neoplásicas pleomórficas (flechas).



Figura 5 Imágenes clínicas: facial e intraoral.

y parestesia de miembros pélvicos inferiores a los síntomas. El 3 de noviembre presentó hemiparesia derecha, sin datos de cráneo hipertensivo ni cefalea. El 18 de noviembre concluyó el curso de radioterapia paliativa y 2 meses después de

la aparición de la metástasis en el sistema nervioso central la paciente falleció el 9 de enero del 2012, a 27 meses del inicio de sus síntomas y a 20 meses del diagnóstico definitivo de melanoma.



Figura 6 TAC con metástasis cerebelosa. TAC 16 meses tras la maxilectomía. A y B) Cortes tomográficos que muestran el defecto facial. C) Corte con lesión tumoral metastásica en el lado derecho del cerebelo.

Discusión

El primer reporte de un melanoma primario de mucosas fue publicado en 1859 por Weber²⁴. En 1885, Lincoln reporta el primer melanoma en mucosas de cabeza y cuello²⁵, el cual constituye una neoplasia de baja frecuencia, pocas veces diagnosticado en la mucosa oral o nasal y cuya etiología es incierta.

Clínicamente, los melanomas pueden presentar un aspecto polipoides «benigno» cuando se aparecen en regiones nasales y paranasales, enmascarando la verdadera identidad de la lesión, como en el caso que nos ocupa. Cuando el estudio histopatológico de la biopsia inicial no fue concluyente, hizo necesario el estudio por inmunohistoquímica a fin de establecer un diagnóstico categórico. Entre los diagnósticos diferenciales del melanoma se encuentran el linfoma, el carcinoma indiferenciado, el fibrosarcoma, los tumores malignos de la vaina del nervio periférico pigmentados, el neuroblastoma olfatorio y el carcinoma sinonasal^{9,23,26}. Recientemente, se han desarrollado nuevos anticuerpos con una mayor especificidad para el diagnóstico del melanoma, los cuales pueden incluirse en un panel de inmunohistoquímica que, sobre la base del aspecto histológico de la lesión, pueden facilitar el diagnóstico diferencial.

La concurrencia del melanoma en la fosa nasal y el seno maxilar puede deberse a invasión por contigüidad, la cual, cuando se presenta, hace más difícil el tratamiento quirúrgico debido a que la lesión tumoral llega a tener grandes dimensiones que dificultan la resección total. La ubicación, el volumen del tumor y la extensión condicionan un peor pronóstico²⁷. Los melanomas en los senos paranasales, y específicamente en el seno maxilar, tienen mal pronóstico a corto plazo, reportándose una media de supervivencia del 0% a 5 años^{25,28}; en otros reportes es inferior al 15%¹² y en 39 casos de pacientes con tumores nasomaxilares solo el 10% se encontraba libre de enfermedad y el 74% falleció con la enfermedad⁹.

El lapso transcurrido entre el diagnóstico histopatológico y el tratamiento quirúrgico radical fue de 13 días; sin embargo, la paciente refirió el inicio de sus síntomas en octubre del año 2009, en tanto que su tratamiento quirúrgico radical se efectuó en mayo del 2010: 7 meses vitales, desfavorablemente propiciados primero por el establecimiento inicial del diagnóstico clínico de un pólipo nasal y luego

por el retraso en el diagnóstico final, a saber, una lesión que involucraba toda la fosa nasal izquierda y parte del seno maxilar, con afectación de la pared nasal. El retraso en el diagnóstico, las dimensiones del tumor y las dificultades técnicas para la resección completa del tumor primario son aspectos identificados como factores que condicionan un mal pronóstico⁹. Sin embargo, con el tratamiento quirúrgico radical realizado, la paciente permaneció libre de enfermedad, sin presentar recidiva tumoral local ni metástasis regional por 16 meses, con una buena calidad de vida. Desafortunadamente, desarrolló metástasis cerebelosa, sin evidencia de metástasis pulmonares, hepáticas u óseas, las cuales son las más frecuentes, reportándose en el 54, el 35 y el 25%, respectivamente^{9,28,29}, mientras que la frecuencia reportada de metástasis en el sistema nervioso central oscila entre el 2 y el 20%²⁸. La supervivencia libre de enfermedad reportada va de 9.3 a 14.4 meses^{22,23}, en tanto que en la paciente de nuestro caso fue de 16 meses; en ella, desafortunadamente, no se completó la administración de los ciclos completos de quimioterapia sistémica debido al desarrollo de toxicidad gastrointestinal, la cual obligó la suspensión del tratamiento farmacológico, aunque Albino reporta solo una respuesta parcial del 20% con la quimioterapia³⁰ y también que la radioterapia postoperatoria no ha mostrado mejora en la supervivencia global³¹.

Conclusión

Hemos presentado un caso de melanoma nasomaxilar, tumor poco frecuente que se diagnosticó clínicamente de manera inicial como un pólipo nasal y solo mediante inmunohistoquímica se determinó la estirpe histológica. Al administrar un tratamiento quirúrgico radical se logró la eliminación del tumor, sin que se presentara recidiva local tumoral y otorgando a la paciente una buena calidad de vida por 16 meses. Desafortunadamente, la paciente presentó metástasis a distancia en el sistema nervioso central y falleció 4 meses después.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen relaciones económicas ni de cualquier otra índole susceptibles de generar conflictos

de intereses que pudieran influir o haber influido en la preparación y realización del presente manuscrito para su publicación.

Referencias

- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*. 1998;83:1664-78.
- Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R, et al. Head and Neck mucosal melanoma. Review article. *Am J Clin Oncol*. 8(6):626-30.
- Medhi P, Biswas M, Das D, et al. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol*. 2012;29:208-10.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103:1000-7.
- Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med*. 1991;48:9-11.
- Gallegos Hernández JF. Melanoma cutáneos y de mucosas. En: Tumores de cabeza y cuello. Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000. p. 224.
- Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol*. 2001;211:101-13.
- Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck: An analysis of 405 cases. *Am J Surg*. 1970;120:425-31.
- Thompson L, Wieneke J, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas. A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):594-611.
- Mc Lean N, Tigiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol*. 2008;44:1039-46.
- Freedman HM, De Santo LW, Devine KD, et al. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1973;97:322-5.
- Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: Epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000;36:152-69.
- Ruiz-Godoy L, Suarez-Roa M. Lesiones pigmentadas de las mucosas de cabeza y cuello. En: Meneses A, editor. Patología quirúrgica de cabeza y cuello: lesiones tumorales y pseudotumorales. Ed. Trillas, 1.a ed. Cap. 7 México; 2006. p. 133.
- Aguas SC, Quarracino MC, Lence AN, et al. Primary melanoma of the oral cavity: Ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:E265-71.
- Pasad ML, Patel SG, Huvos AG, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: A proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*. 2004;100:1664-75.
- Lourenco SV, Sanguenza M, Sotto MN, et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:323-30.
- Hofbauer G, Boni R, Simmen D, et al. Histological, immunological and molecular features of a nasal mucosa primary melanoma associated with nasal melanosis. *Melanoma Res*. 2002;12(1):77-82.
- Guevara-Canales JO, Gutierrez- Morales MM, Sacsquispe- Conteras SJ, et al. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian population. *Oral Med Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:e206-11.
- Delgado-Azañero W. Melanoma oral. En: Tópicos selectos de oncología bucal. Clínicas Oncológicas de Iberoamérica. México: Planeación y Desarrollo Editorial; 2008. p. 173-94.
- Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Netherland Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 6:vi 22-9.
- Slootweg P. Non-Squamous lesions of the nose, paranasal sinuses and nasopharynx. En: Gneep D, editor. Diagnostic surgical pathology of the head and neck, 3, Cap. 3. 2.ª ed. Ed Canada: Saunders; 2009; 3. p. 116-7.
- Slavíček A, Astl J, Válková D. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *SB Lek*. 2000;101(4), 315-213.
- Narasimhan K, Kucuk O, Ho-Sheng L, Heilbrun L, Carron M, Mathog R. Sinonasal mucosal melanoma: A 13-year experience at a single institution. *Skull Base*. 2009;19(4):255-62.
- Weber CO. Surgical experience and research in addition to interesting observations from the surgical clinic and the protestant Hospital Bonn. Berlin: Reimer; 1859, 305-305.
- Manolidis S, Donald P. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer*. 1997;80:1373-86.
- García-Tamayo J, Hernández C, Morales A. Inmunohistoquímica en tumores de partes blandas. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_2056.PDF Fecha consulta 4/Febrero/2015.
- Stern S, Guillaumondegui O. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 1991;13:22-7.
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Javanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanoma; a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(8):739-53.
- De Matos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: A review of 119 cases. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:733-42.
- Albino AP. Melanoma maligno. En: DeVita D, Hellman S, Rosenber S, editors. Cáncer: principios y práctica de Oncología, vol. 2, 5.ª. Ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 1935-9.
- Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2010;116:2215-23.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Tumor escapular: presentación inusual de metástasis en un carcinoma de parótida. Reporte de un caso



Caterin Arévalo^a, Gustavo Martínez^{b,*}, Sandra Arauachan^c,
Maria Alejandra Espinosa^d y Rafael Durango^e

^a Departamento de Cirugía General, Cirugía General, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia

^b Departamento de Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería, Colombia

^c Departamento de Investigaciones, Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería, Colombia

^d Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería, Colombia

^e Universidad Javeriana, Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería, Colombia

Recibido el 21 de febrero de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 10 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Mucoepidermoide;
Neoplasias;
Carcinoma;
Parótida;
Metástasis

Resumen El carcinoma mucoepidermoide es un tumor maligno de las glándulas salivales con un grado de agresividad variable, formado por células epiteliales planas estratificadas y secretoras de moco, sin cápsula. Su presentación clínica cursa con metástasis regionales en su mayoría, sin dejar de lado el número mínimo de reportes de invasión a distancia. Se presenta un caso de carcinoma mucoepidermoide parotídeo de bajo grado, en un hombre de 54 años de edad, recurrente y con metástasis a región escapular, quien fue tratado con manejo quirúrgico con resección de la lesión y diagnóstico histopatológico confirmatorio. Se realiza la revisión de la literatura, donde se estudia la clasificación, los aspectos clínicos, histopatológicos, tratamientos y pronósticos de la lesión.

© 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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Mucoepidermoid;
Tumour;
Carcinoma;
Parotid;
Metastases

Scapular tumour: An unusual presentation of metastases in parotid carcinoma: A case report

Abstract Mucoepidermoid carcinoma is a malignant tumour of salivary gland with varying degrees of aggressiveness, consisting of stratified squamous epithelial and mucus-secreting cells, without a capsule. It clinically presents with mainly regional metastases, without disregarding the low number of reports of distance metastasis. A case of a mucoepidermoid parotid carcinoma of low grade is presented in a 54 -year-old with recurrent humeral metastases, who

* Autor para correspondencia. Departamento de Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería, Colombia. Ave. Circunvalar # Cl 72 Cr6 Vía Cereté, Montería, Córdoba. Tel.: (300) 807-7469; fax: +(031) 3419353.

Correo electrónico: cate-90@hotmail.com (G. Martínez).

was treated with surgery with resection of the lesion and confirmatory histopathological diagnosis. We reviewed the literature on the classification, clinical and histopathological diagnosis, treatments, and prognoses of the lesion, and the studies performed.

© 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 primer caso de carcinoma mucoepidermoide apareció en 1895, recibiendo su nombre en 1945 con base en las características microscópicas de células mucosas y epidermoides. Constituye el 34% de todos los tumores malignos de parótida, ocurriendo a cualquier edad, con mayor prevalencia en adultos de género femenino, entre los 30 y 60 años^{1,2}.

Se ha clasificado histopatológicamente en bajo, intermedio y alto grado, con características invasivas y metastásicas muy raras³. El tratamiento consiste en realizar una escisión completa de la glándula parótida, conservando el nervio facial, excepto en casos de lesión perineural. La radioterapia se usa en casos con márgenes incompletas o enfermedad residual. Solo hay descritos en la literatura 3 reportes confirmados de metástasis en columna a nivel lumbar, con escisiones incompletas^{4,5}.

Según nuestro conocimiento, a continuación, presentamos el primer caso reportado de carcinoma mucoepidermoide parotídeo de bajo grado con una metástasis aislada a la región escapular después de múltiples resecciones del tumor, su presentación clínica, estudios complementarios y tratamiento.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 54 años de edad, quien desde febrero de 2004 presenta un tumor en la glándula parótida y el mismo año es llevado por el Servicio de Otorrinolaringología a su resección, recibiendo posteriormente radioterapia adyuvante.

En el año 2006 es remitido a nuestra Institución por presentar una nueva lesión, recibiendo tratamiento con radioterapia y controles clínicos. Después de varias cirugías y con la toma de una biopsia, por medio de exámenes histológicos, en febrero del 2009 fue diagnosticado con un carcinoma mucoepidermoide de bajo grado, continuando después con 4 ciclos de quimioterapia. El paciente no refiere antecedentes personales ni familiares relevantes.

Al examen físico, se encuentra un paciente con signos vitales normales y con una cicatriz quirúrgica en el área preauricular derecha. Es admitido en el Servicio de Oncología, quienes deciden completar con ciclos de quimioterapia con docetaxel, sin adecuada adherencia al tratamiento.

En noviembre de 2010, luego de completar el sexto ciclo de tratamiento, se le ordena una tomografía axial computada de cuello, sin evidencia de alteraciones, pero al examen físico presentó lesiones eritematosas en piel de cuero cabelludo y en el arco cigomático derecho como hallazgos nuevos. Continuando con los controles mensuales,

aumentaban las lesiones de la zona mencionada de aproximadamente 1 cm en región preauricular derecha y otras por encima del arco cigomático e infraauriculares, compatibles con signos de recidiva locorregional, por lo cual, le remiten al servicio de radioterapia, para considerar la posibilidad de recibir braquiterapia en la piel comprometida.

En octubre de 2010, se inicia radioterapia en región parotídea derecha con intención curativa, a dosis de 30 Gy, con posteriores terapias en dicha zona. Al mes y por la persistencia de nódulos en la región temporal con leve disminución de tamaño, se ordenan 2 sesiones de braquiterapia en las lesiones dérmicas residuales.

En marzo del 2011 recibe teleterapia a dosis de 700 Cgy sin complicaciones y con mejoría e hipopigmentación de la piel de la región preauricular. En los controles posteriores, no hubo signos de recidiva local ni adenopatías en cuello. Sin embargo, en octubre del 2013, 2 años después de permanecer bajo observación estricta, aparece una lesión de 3 × 3 cm, indurada en región escapular derecha, adherida a planos profundos, requiriendo la toma de una tomografía axial computada de tórax que reportó una imagen de densidad de calcio en base pulmonar derecha, solicitando así la valoración por cirugía de tumores de tejidos blandos.

En marzo del 2014 es valorado por el servicio, hallando en región escapular una masa con aumento de tamaño de 5 × 4 cm, dura, fija a planos profundos de región escapular derecha; desde el servicio, con el fin de caracterizar la masa imagenológica e histopatológicamente, solicitan una resonancia magnética nuclear contrastada (figs. 1 y 2), de dicha área y una biopsia con aguja trucut guiada por

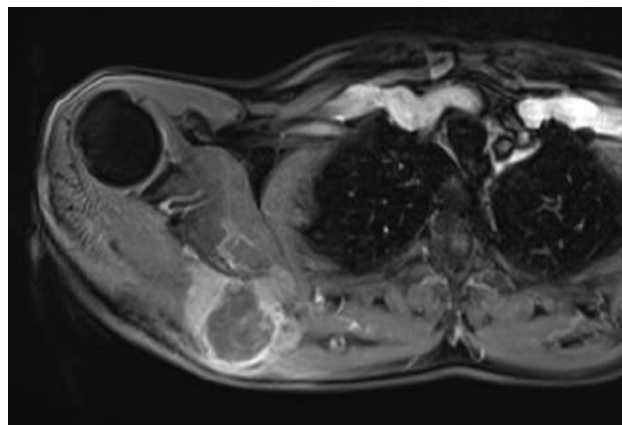


Figura 1 Resonancia magnética de escápula derecha. Presencia de masa que compromete la región subescapular derecha con sus márgenes demostrando diámetros de 68 × 65 mm en transversal y anteroposterior.

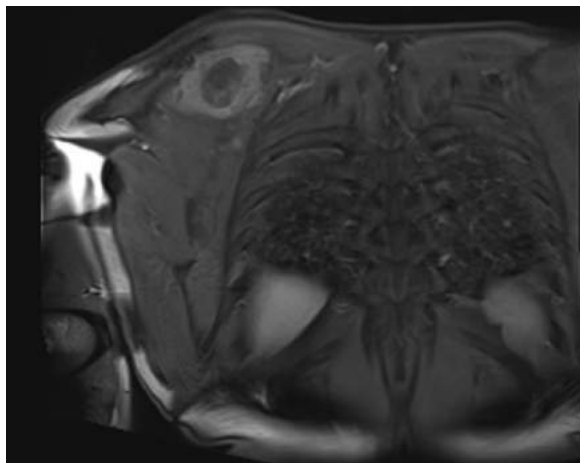


Figura 2 Secuencia coronal de resonancia magnética. Se observa masa de tipo infiltrativo con compromiso medial de escápula derecha y de músculos subescapular, deltoides y supraespinoso.

ecografía de la lesión para definir la conducta sobre una posible cirugía radical.

En julio del 2014, se programa para cirugía realizando una escisión de tumor de escápula y una transferencia tendinosa y miotendinosa con escapulopexia, sin complicaciones. Intraoperatoriamente, se localiza la lesión tumoral submuscular a nivel de escápula, originada en espina escapular, bien definida, lobulada, dura, firme y se procede a seccionar músculos vecinos y acromion, logrando reseca la masa y sus márgenes. Procedimiento sin complicaciones.

Se envía a estudio de coloración en espécimen con resección de márgenes de producto de $17 \times 15 \times 5$ cm, que por los hallazgos morfológicos dado el contexto clínico y el antecedente de tumor maligno de la parótida por historia clínica, favoreció el compromiso de tejido celular subcutáneo, musculoesquelético y hueso por el carcinoma de células acinares de la glándula salival.

Tras retiros de drenajes, posterior a cirugía (fig. 3), recomendaciones generales, signos de alarma, y rehabilitación

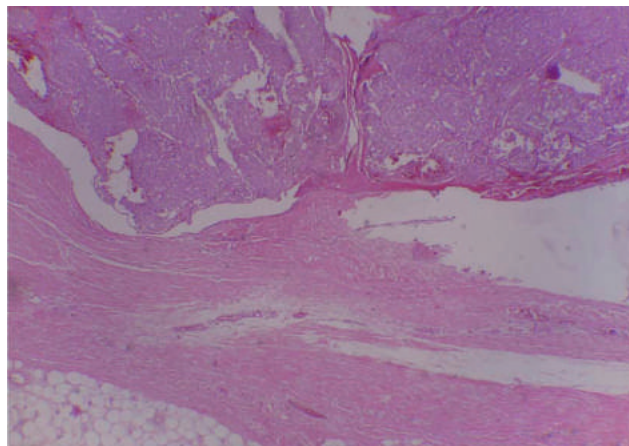


Figura 4 Imagen 4X de lesión infiltrativa en tejidos blandos, musculares, esqueléticos y adiposos.

por parte del equipo de fisioterapia; luego de inmovilización inicial de miembro superior derecho con cabestrillo, el paciente continúa en seguimiento por el Servicio de Cirugía de Tumores de Tejidos Blandos.

Resultados

Entre los estudios histopatológicos, se observaron:

- En los cortes estudiados de la región parotídea derecha se observa tejido neoplásico de la glándula salival, conformado por células grandes, con moderada cantidad de citoplasma eosinofílico claro, con núcleos de cromatinas blandas, formando estructuras glandulares y acinares, dispuestas estrechamente, embebidas en un estroma fibroconectivo denso, asociado a la presencia de frecuentes figuras mitóticas, con diagnóstico final de carcinoma de célula grande.
- En el espécimen tomado de la escapulectomía (masa, escápula y tejidos blandos) se observan los resultados que se muestran en las figuras 4-7).



Figura 3 Control del postoperatorio. Imágenes con heridas quirúrgicas en región de parótida derecha y escapular, en fase de cicatrización completa.

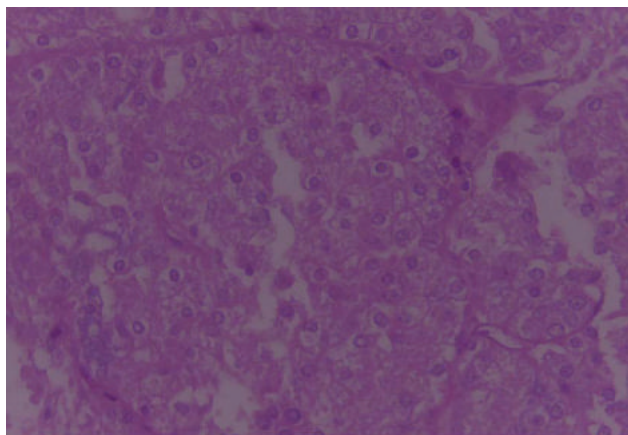


Figura 5 Imagen 40X de lesión tumoral de morfología acinar. Se aprecia citoplasma amplio, granular, con núcleos irregulares de cromatina abierta, que tienden a disponerse formando acinos. Figuras mitóticas no aparentes.

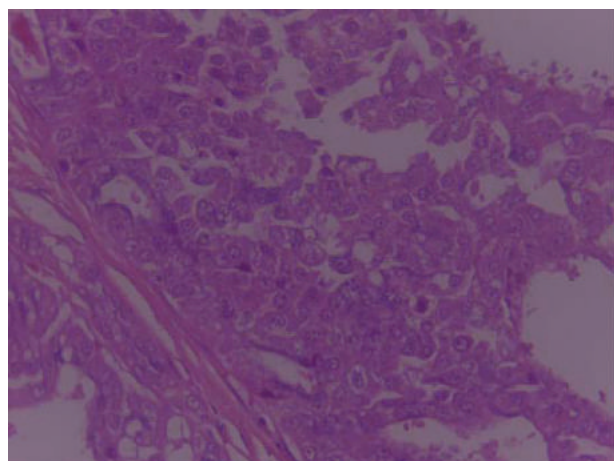


Figura 6 Imagen 10X de lesión tumoral de configuración acinar infiltrativa.

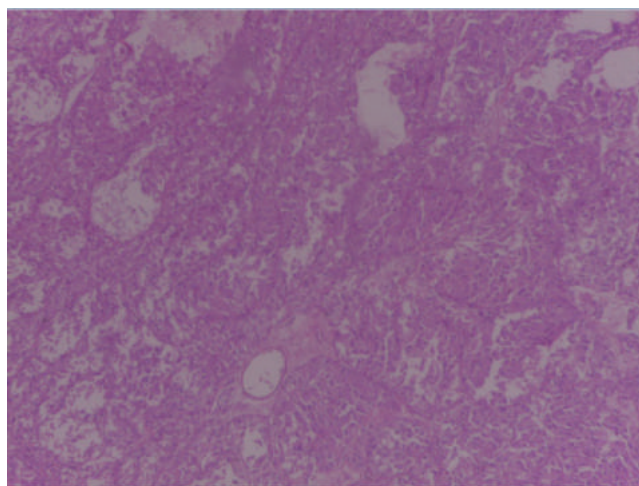


Figura 7 Imagen panorámica 10X. Se aprecia la morfología completamente acinar de la lesión, lo amplio y eosinofílico del citoplasma, así como la monotonía celular.

Discusión

Definición

El carcinoma mucoepidermoide se define como un tumor maligno epitelial de glándulas salivales que se cree se reproduce por proliferación de células excretoras⁶. Por esta razón se piensa que se deriva de los segmentos interlobulares del sistema de conductos salivales⁷ y posee una estructura bifásica en la que se mezclan células epidermoides y productoras de mucosa. Fue descrito por primera vez por Stewart, Foote y Becker en 1945⁸ quienes reportaron 45 casos de 700 tumores originados en las glándulas salivales mayores y menores. Inicialmente Masson y Berger⁹ denominaron esta lesión como: «epitelioma de metaplasia doble»; finalmente, dentro de la taxonomía aplicada a esta lesión, De y Tribedi¹⁰ le llamaron «carcinoma epidermoide mezclado mucosecretor», y como lo refiere su nombre es un tumor compuesto por células mucosas (secretoras de moco) y células epidermoides en grado de variabilidad.

Epidemiología

Es el tumor más común de los tumores malignos de glándulas salivales, representando el 10%. Se presenta con más frecuencia en glándula parótida, entre el 60-90% de los casos¹¹⁻¹³. Entre el 5 y el 10% de todos los tumores de glándulas salivales mayores son carcinomas mucoepidermoides. Clasificado por Stewart, Foot y Becker⁸ en 2 variedades (benigno y maligno), basado en la naturaleza clínica y sus características histopatológicas, sin embargo, actualmente es considerada como una neoplasia con diferentes grados de malignidad⁶.

Patogénesis e histopatología

Se ha mencionado la exposición a radiaciones como factor de riesgo (2.6-8%); también el virus del herpes simple y de Epstein-Barr, el tabaquismo y alcoholismo, y anomalías en los cromosomas 2 y 8. Igualmente, en la actualidad hay una nueva entidad tumoral en las glándulas salivales que se ha propuesto con base en la translocación de ETV6-NTRK2 relativo al carcinoma secretor análogo mamario¹⁴. Sin embargo, en muchas ocasiones se carece de factores etiológicos identificables¹⁵.

Puede ser categorizado en 3 grados histopatológicos¹⁶ basados en: la cantidad de quistes formados, el grado de atipia celular y el número relativo de células mucosas, epidermoides e intermedias.

En los tumores de bajo grado de malignidad están presentes los 3 tipos de células, predominando las mucosas. Además presentan un borde bien demarcado, formación prominente de espacios quísticos, atipia celular mínima y una alta proporción de células mucosas¹⁷.

Presentación clínica

Se presenta a cualquier edad¹⁸; en niños se ha reportado a la edad de un año¹⁹. Es más frecuente en personas entre la tercera y sexta década de la vida, en mujeres^{16,18,20}, aunque se

ha reportado como el tumor maligno de glándulas salivales más común en niños^{7,12}. El 34% de todos los tumores malignos son de parótida⁸, el resto de otras glándulas y además se puede observar en su forma intraósea. La parálisis del nervio facial es frecuente en los tumores de parótida, y por no tener cápsula, tiende a infiltrar los tejidos vecinos y un número elevado de casos tienden a dar metástasis a los ganglios linfáticos regionales¹³, y otras a distancia en huesos, pulmones y tejido subcutáneo.

El grado de malignidad da sus síntomas, siendo el de bajo grado (como en nuestro caso), de crecimiento lento y asintomático inicialmente^{12,18}.

Diagnóstico diferencial

Incluye al carcinoma adenoescamoso, neoplasias sebáceas, tumor de células claras, carcinoma epidermoide, infecciones cervicofaciales profundas de origen bacteriano, entre otras^{21,22}.

Imágenes diagnósticas y estudios complementarios

En cuanto al diagnóstico, la tomografía axial computada y la técnica de biopsia por aspiración con aguja se han convertido en los instrumentos más útiles y populares para evaluar las neoplasias de las glándulas salivales. La información histológica que se obtiene con la biopsia y la delimitación de la lesión que da la tomografía permiten un adecuado manejo médico y quirúrgico²³.

Tratamiento

Depende de la localización, grado histopatológico y estado clínico del tumor^{16,24}. En la glándula parótida, en tumores avanzados, debe realizarse parotidectomía total, con preservación del nervio facial, excepto en compromiso perineural. Se sugiere además, la radioterapia adyuvante en casos de escisiones incompletas o enfermedad residual.

Varios autores recomiendan de primera elección la cirugía seguida de radioterapia¹³. En algunos casos hay que eliminar todos los ganglios linfáticos cercanos a la lesión para lograr la cura total²⁵. Cuando invade el plano óseo se recomienda resección ósea eliminando el hueso palatino y la apófisis pterigoides hasta la base del cráneo.

Pronóstico

La supervivencia a 5 años es del 95% y se asocia a los tumores de bajo grado de malignidad. La tasa de recurrencia en la literatura varía del 8.3 al 45%. Del 4 al 16% tienen ganglios regionales involucrados y del 2.6 al 14% tienen metástasis a distancia, descritas en pulmones, hígado, órbitas y ganglios linfáticos cervicales.

Hay otros casos en la literatura de metástasis a otros sitios como columna: Grage et al.²⁶ hacia columna cervical en un tumor recurrente después de la resección, y Vidyadhara et al.²⁷ describieron el compromiso a nivel de T4 causando mielopatía, sin radioterapia después de la escisión de la parótida. Zook et al.²⁸ describieron metástasis hacia columna lumbar, y Sessa et al. en cresta ilíaca²⁹. Las tasas de muerte secundarias al tumor han sido reportadas como

del 1.3-26%. Las lesiones secundarias típicamente aparecen dentro de los 5 años de tratamiento^{6,30}.

Conclusiones

Hasta ahora no ha habido ningún reporte de metástasis de este carcinoma en región escapular y la infiltración del tumor desde el punto de vista quirúrgico coincidió con los criterios histopatológicos, poniendo en evidencia también los hallazgos morfológicos que por el contexto clínico y el antecedente de tumor maligno de la parótida por historia clínica favorecieron el compromiso de tejido celular subcutáneo, musculo-esquelético y hueso por el carcinoma de células acinares de la glándula salival. Aunque esta presentación es muy rara, se debe subrayar la importancia de la vigilancia cuidadosa de los pacientes oncológicos, especialmente los que se quejan de dolor posteriormente. Asimismo, queda aún en duda la capacidad de metástasis por parte de los carcinomas mucoepidermoides de bajo grado después de la escisión completa de la glándula parótida y el tratamiento con radioterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Thorvaldsson SE, Beahrs OH, Woolner LB, Simons JN. Mucoepidermoid tumors of major salivary glands. *Am J Surg*. 1970;120:420-432.
2. Viñals Iglesias H, Ferre Jorge J. Enfermedades de las glándulas salivales. FMC [Internet]. 2002;9:11-27. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207202755230>.
3. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
4. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Acinic cell carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer*. 1978;41:924-35.
5. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985;146:51-8.
6. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1974. p. 228-31.
7. Laskaris G. Color atlas of oral diseases in children and adolescents. New York: Thieme; 2000. p. 294-6.
8. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg*. 1945;122:820-44.
9. Berger M. Ephetiomas á double metaplasie de la parotidé bull. *Cancer*. 1924;13:366.
10. De MN, Tribedi BP. A mixed epidermoid and mucous-secreting carcinoma of the parotid gland. *J Path Bact*. 1939;49:432.
11. Shafer WG, Levy BM. Tratado de patología bucal. México: Interamericana; 1986.
12. Regezi JA, Sciubba JJ. Patología bucal. México: Interamericana; 1995.
13. Sandner O. Las Neoplasias Malignas de la Boca y Región Maxilofacial. Fundaciones-Ediciones y Publicaciones del Vicerrectorado Académico. Caracas: FEPUVA-UCV; 2000. p. 217-9.
14. Galanis EC. Supportive measures: Carcinoma metastatic to bone. En: Menendez L, editor. Orthopaedic knowledge update. Musculoskeletal tumors. Roesmont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeon; 2001. p. 331-42.

15. Herrera GA. Neoplasias de glándulas salivales mayores. En: Manual de Oncología: Procedimientos médico quirúrgicos. Mc Graw-Hill; 2013. p. 1000–10.
16. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillo-facial pathology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995.
17. Yoshihara T, Suzuki S, Nagao K. Mucoepidermoid carcinoma arising in the accessory parotid gland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1999;48:47–52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365972>.
18. Lecavalier DR, Main JHP. Oral tumours. *Can Fam Physician*. 1988;34:1377–82.
19. Hendrick JW. Mucoepidermoid cancer in the parotid gland in a one year old child. *Am J Surg*. 1964;108, 907-907.
20. Eversole LR, Rovin S, Sabes WR. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: report of 17 cases with follow- up. *J Oral surg*. 1972;30:107–72.
21. Bonfils P. Tumores de las glándulas salivales. *EMC - Otorrinolaringol* [Internet]. 2007;36:1–20. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347507706690>.
22. Baj A, Bertolini F, Ferrari S, Sesenna E. Central mucoepidermoide carcinoma of the jaw in a teenager: A case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60:207–11.
23. Myer C, Cotton RT. Salivary gland disease in children: A review. Part 1: Acquired non-neoplastic disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986;25:314–22.
24. Batsakis J. Memorias I Simposium Internacional de Patología Bucal. Sociedad Venezolana de Patología Bucal. 1993:45–6.
25. Casillas E, Mor A. *Revista Cubana de Estomatología. Bioseguridad En Estomatol*. 2014;51:16–8.
26. Grage TB, Lober PH, Arhelger SW. Acinic cell carcinoma of the parotid gland. A clinicopathologic review of eleven cases. *Am J Surg*. 1961;121:765–8.
27. Vidyadhara S, Shetty AP, Rajasekaran S. Widespread metastases from acinic cell carcinoma of parotid gland. *Singapore Med J*. 2007;48:13–5.
28. Zook JD, Djurasovic M, Dimar JR 2nd, Carreon LY. Spinal metastasis from acinic cell carcinoma of the parotid gland: A case report. *Spine*. 2012;12:7–10.
29. Sessa S, Ziranu A, di Giacomo G, Giovanni A, Maccauro G. A rare case of iliac crest metastasis from acinic cell carcinoma of parotid gland. *World J Surg Oncol*. 2014;12:48.
30. Evans HL. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: A study of 69 cases with special attention to histologic grading. *Am J Clin Pathol*. 1984;81:696-701.

34

Congreso Nacional de Oncología

DEL 19 AL 22 DE OCTUBRE, 2016



Baja 2016
California